MIHAI PRICOP
(editor)

Curs de obstetrică și ginecologie

Volumul 2

GINECOLOGIA

Ediția a II-a revăzută și adăugită

INSTITUTUL EUROPEAN
2008

Cuprins

1. ACTIVITATEA CICLICĂ A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ. NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE / 7
- Hipotalamusul / 7
- Ovarul / 8
- Endometrul / 12

2. TULBURĂRI ALE CICLULUI MENSTRUAL AMENOREEA PATOLOGICĂ / 15
- Amenoreea primară / 15
- Amenoreea secundară / 20
- Hemoragii disfuncționale / 25
- Dismenoreea / 29

3. INFECȚIILE APARATULUI GENITAL FEMININ / 33
- Infecțiile joase / 36
- Formele clinice / 48
- Infecțiile înalte / 53
- Infecțiile periuterine / 62

4. TULBURĂRILE DE STATICĂ PELVINĂ / 77
- Prolapsul genital / 80
- Incontinența urinară de efort la femeie (IUE) / 83
- Endometrioza / 91

5. PLANIFICAREA FAMILIALĂ / 103
- Contracepția / 103
- Contracepția hormonală / 105
- Pilula cu progestină / 112
- Contracepția injectabilă de lungă durată / 114
- Contracepția prin implant hormonal / 117
- Contracepția transdermală / 118

Contracepția prin inel vaginal ce eliberează hormoni / 119
Contracepția intrauterină / 120
Contracepția prin metode de barieră / 124
Contracepția prin metode naturale / 127
Sterilizarea chirurgicală voluntară / 131
Contracepția în situații particulare / 135

6. INFERTILITATEA CUPLULUI / 143
Infertilitatea feminină / 145
Infertilitatea masculină / 157

7. MENOPAUZA. TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE / 167

8. CANCERUL COLULUI UTERIN / 177

9. FIBROMIOMATOZA UTERINĂ / 207

10. CANCERUL ENDOMETRIAL / 219

11. TUMORILE OVARULUI / 235

12. CANCERUL OVARIAN / 245

13. CANCERUL TUBAR / 265

14. CANCERUL GLANDEI MAMARE / 279

1

ACTIVITATEA CICLICĂ A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE

Prof. Dr. Mihai Pricop
Dr. Sebastian Slătineanu

Funcțiile structurilor genito-mamare sunt coordonate de un complex neuroendocrin care asigură existența unei integrități pe axa cortex, hipotalamus, hipofiză, ovar, endometru și a unei sinergii în dublu sens.

Funcția menstruală (normală) constituie unul dintre cele mai remarcabile fenomene biologice, stabilită la pubertate (vârsta medie 12,5 ani) și continuată până la menopauză (vârsta medie 51 de ani). Ciclurile ovulatorii sunt manifeste între vârstele 15-45 de ani (aproximativ 30 de ani, perioada funcției reproductive optime).

Ciclul reproductiv este dependent de interacțiunea ciclică între hipotalamus, hipofiză și hormonii steroizi sexuali ovarieni. Prin mecanisme *feedback* pozitive și negative, acești hormoni stimulează ovulația, crează condiții implantației sau controlează menstruația.

Hipotalamusul

Structură situată în zona ventrală și bazală a diencefalului. Zona anterioară (nucleii supraoptic și paraventricular) în legătură cu hipofiza posterioară, care depozitează hormonii secretați de acești nuclei (oxitocina și vasopresina).

Zona medio-bazală (tubero-infundibulară) conține nucleul arcuat, sediul secreției pulsatile a GnRH, factor de eliberare ce reglează secreția gonadotropilor FSH și LH.

Debutul pubertății este un fenomen dirijat cortical prin intermediul eliberării pulsatile a GnRH hipotalamic.

În afară de GnRH, în hipotalamus au fost identificaţi şi alţi neurohormoni peptidici activi pe adenohipofiză:

- GRH - neurohormon de eliberare a hormonului de creştere;
- somatostatina - inhibitor al eliberării GH;
- PIF - inhibitor al eliberării prolactinei;
- PRF - factor de eliberare a prolactinei;
- CRH - factor de eliberare a corticotropinei;
- TRH - factor de eliberare a tireotropinei.

Adenohipofiza

Hormonii gonadotropi secretaţi de hipofiză sunt:

FSH - hormonul foliculostimulant (stimulează dezvoltarea foliculară, sinteza estrogenilor, sinteza LH receptorilor);

LH - hormonul stimulator al luteinizării (controlează ovulaţia şi dezvoltarea corpului progestativ, blochează creşterea foliculară, controlează atrezia şi sinteza androgenilor).

Ovarul

A. În perioada embrio-fetală, epiteliul germinativ, dispus în cordoane, se va fragmenta în mici aglomerări celulare, foliculii primordiali formaţi din:

- ovogonia, cu diametrul 20µ, situată central;
- celule foliculare, dispuse într-un singur strat;
- membrana bazală Slavjanski.

Ovogoniile se divid (mitoză) şi ajung în stadiul de ovocit de ordin I. Până la pubertate, foliculii primordiali nu se modifică.

B. La pubertate, ovarul conţine circa 300.000 foliculi. Procesul maturaţiei foliculare, numit foliculogeneză, are o durată de 3 luni şi cuprinde următoarele stadii:

Foliculul primar

- ovocit de ordinul I, diametrul 30-60µ.;
- celule foliculare cubice, dispuse într-un strat;
- spaţiul foliculo-ovocitar; sau zona pellucida, conţine microvilozităţi care pornesc de la membranele ovocitară şi a celulelor foliculare, desmozomi;
- membrana Slavjanski;

Foliculul secundar

- ovocit de ordinul I, diametrul 45-70µ;

- celule foliculare,
- Zona pellucida
- membrana Slavjanski.

Foliculul terțiar (folicul cu corpi Call-Exner)

- ovocit de ordinul I, diametrul 60-80μ;
- masivul celulelor granuloase;
- cavități cu lichid folicular, secretat de celulele granuloase;
- teaca internă (cu pondere celulară) și teaca externă (cu pondere fibrilară) rezultate prin diferențiere din celulele stromei corticale ovariene

Foliculul cavitar (antral) (diametrul exterior 12 mm)

- ovocit de ordinul I, diametrul până la 90μ.;
- *zona pellucida* extinsă;
- cumulus proliger (ansamblul celular în care se află ovocitul și proemină în cavitatea foliculară);
- coroana radiată (celulele foliculare dispuse radiar în jurul ovocitului);
- joncțiuni permeabile ce fac legătura între ovocit și cumulus realizând transfer de molecule mici (inclusiv AMPc, implicat în blocarea meiozei);
- corpii Call-Exner confluează și formează cavitatea foliculară (conține lichid folicular).

Folicul matur (de Graaf) (singular pentru fiecare ciclu, alternativ)

- diametrul exterior 15-20 mm; foliculul predomină la suprafața ovarului;
- cantitatea de lichid folicular crește rapid (conține proteine, lipide, glicogen, steroizi, enzime);
- ovocitul de ordinul I, situat excentric, diametrul circa 100μ.;
- masivul celulelor granuloasei (lipsită de vascularizație);
- membrana Slavjanski (lipsită de capilare, permeabilă pentru molecule);
- teaca internă (glandă endocrină ce secretă estrogeni și este vascularizată);
- teaca externă.

Din cele 6 milioane de foliculi, existenți în viața intrauterină, doar circa 500 vor ajunge în stadiul de folicul matur.

Foliculul ce ajunge la maturare este un folicul dominant. Ceilalți foliculi stagnează și sunt încadrați în procesul de atrezie, proces ce poate surveni în orice moment al evoluției foliculare prin diferențiere normală sau prin hialinizare.

Funcţiile foliculului

- protecţia ovocitului;
- crearea condiţiilor necesare maturării ovocitare şi eliminarea sa în perioada adecvată;
- influenţarea hormonală a endometrului;
- realizarea morfogenezei corpului progestativ;
- crearea condiţiilor hormonale necesare gestaţiei până la instalarea funcţiei placentare.

Dezvoltarea foliculară se realizează în 3 faze:

Recrutarea

- începe cu circa 85 de zile înainte de ovulaţie;
- sunt antrenaţi aproximativ 15 foliculi;
- criteriile de recrutare: capacitate de sinteză estrogenică, cantitatea de FSH-R.

Selecţia

- este selectat un singur folicul;
- condiţii de selecţie: conţinut în celule granuloase, capacitate de aromatizare, număr de FSH-R, calităţile lichidului folicular;
- granuloasa proliferează sub influenţa EGF, IGF-I, activina; se instalează activitatea aromatazică, stimulată de FSH şi activina;
- LH şi IGF-I stimulează producerea androgenilor de către teaca internă.

Dominanţa începe în ziua a 8^a a ciclului;

- secreţia mare de 17β-estradiol induce atrezia celorlalţi foliculi şi determină vârfurile secreţiei de FSH şi LH (în perspectiva ovulatiei);

Proprietăţile foliculului dominant:

- posedă LH-R;
- la nivelul celulelor tecale şi ale granuloasei activităţi ale citocromilor P450 şi P450 aromatază (stimulează producţia steroidiană);
- vascularizaţie dezvoltată.

În perspectiva ovulaţiei, numărul LH-R creşte la nivelul celulelor tecale. Activitatea FSH stimulează creşterea celulelor granuloase şi formarea LH-R. Puţin înaintea ovulaţiei se reia meioza cu formarea ovocitului de ordinul II (23 cromosomi) şi primul globul polar, expulzat imediat înainte de ovulaţie.

Funcţia endocrină a ovarului

Pentru explicarea acestor funcţii sunt sugerate două teorii:

- teoria celor două tipuri celulare;
- teoria celor două căi.

Biosinteza hormonală în ovar

Teoria celor două tipuri celulare:

- sinteza estrogenilor necesită acțiunile FSH și LH.
- teaca internă posedă LH-R și produce estrogeni și androgeni.
- estradiolul și FSH acționează în sensul pregătirii foliculului față de răspunsul la acțiunea LH. Acesta deține rolul principal în realizarea ovulației și funcționalității corpului progestativ.
- granuloasa posedă un sistem de aromatizare stimulat de FSH. Aceste celule preiau androgenii și îi transformă în estrogeni.
- corpul progestativ va secreta toate categoriile de hormoni sexuali.

Teoria celor două căi

Înainte de ovulație este utilizată calea delta 5; colesterolul este extras din lipoproteinele cu densitate mică și este transformat în pregnenolon. Etapele următoare:
17 OH Pregnenolon -> DHEA (dehidroepiandrosteron) -> A4 (androstendion) -> Testosteron -> Estradiol (E2) După ovulatie este utilizată calea delta 4:
LDL -> colesteron -> progesteron -> 17 OH Progesteron-> A4-> T-> (E2)

Există 3 tipuri de reglare endocrină:

1. Sistemul endocrin „clasic" (hormonii sunt deversați în circulație și transportați la țesutul țintă);
2. Controlul paracrin (realizat prin difuziunea locală a hormonilor);
3. Controlul autocrin (realizat prin factori de reglare, substanțe hormone-like ce interacționează la nivelul receptorilor celulari).

Exemplificăm potențiali factori ce intervin în reglarea autocrin paracrin a funcțiilor:

- factor de inhibiție a LH;
- factor de inhibiție a FSH;
- stimulator al luteinizării;
- inhibina (diminua secreția FSH);
- activina (stimulează secreția FSH);
- prostaglandine, leucotriene; EGF, FGF, IGF, PDGF (factori de creștere): oxitocin, vasopresina, relaxina, substanța P,
- VIP;
- OMI (inhibitorul maturației ovocitare) (intervine în blocarea meiozei, sinergie cu AMPc);
- hormonii steroizi.

Endometrul

Este ţesutul ţintă sensibil la funcţionalitatea axei hormonale hipotalamo-hipofizo-ovariene. Structura sa cuprinde epiteliul de suprafaţă, glandele tubulare, celulele stromale, substanţa interstiţială, fibre de colagen, vase.

Mucoasa uterină este dispusă într-un strat bazal (profund) ce persistă după menstruaţie, cu un rol regenerativ şi un strat funcţional (superficial).

Faza proliferativă se desfăşoară sub influenţa estrogenilor. Sub aceeaşi influenţă se produce dezvoltarea celulelor glandulare, mitocondriilor, ribozomilor, aparatului Golgi.

Proliferarea continuă până în ziua a 17^a. Torsiunea glandelor se accentuează, apare spiralarea şi ramificarea, lumenul se măreşte.

Ziua a 17^a - se observă primele modificări specifice ovuaţiei (vacuole de glicogen subnucleare, dispunerea în „palisadă” a nucleilor celulelor glandulare).

Zilele 19-20 - faza secretorie propriu-zisă (luteală mijlocie) se caracterizează prin producţie secretorie de tip apocrin; glicogenul şi mitocondriile migrează spre porţiunea apicală.

Zilele 25-28 - faza secretorie terminală înregistrează fenomene de excreţie şi regresie citologică, modificări stromale [edem, torsionarea arterelor spiralate, creştere de volum citonuclear (predecidualizare)].

Zona endometrială funcţională este vascularizată de arteriolele spiralate, ramuri din arterele bazale, la rândul lor ramuri din arterele miometriale radiale (ramuri din artera uterină).

În faza secretorie se produce o hipervascularizaţie dependentă hormonal: condensarea spirelor, vasodilataţie a sistemului venos şi reţelelor capilare subepiteliale şi periglandulare. În ziua a 24^a, lungimea arteriolelor spiralate este de circa 10 ori mai mare decât grosimea stratului superficial. Există numeroase anastomoze arterio-venoase.

PGE2 şi PGF2$_a$ au un efect vasoconstrictor şi contracţii miometrial pentru expulzia endometrului degenerat.

Epiteliul vascular este deteriorat prin acţiuni enzimatice şi lizozomale. Acest fenomen favorizează: eliberarea de PG, agregarea plachetară, tromboza vasculară, necroza tisulară.

Endometrul funcţional se elimină. Menstruaţia este un clivaj hemoragic al mucoasei uterine funcţionale, realizat pe baza influ-enţelor hormonale (estrogeni, progesteron, relaxină, prosta-glandine).

Sunt incriminaţi şi alţi factori: enzime, interleukine, factori de activare plachetară şi necroză tumorală, fibrinolizine. De asemenea, factori care intervin în limitarea procesului (FGF, angiotensina, PGE2).

Scăderea brutală a E2 şi P este elementul principal responsabil de inducerea fenomenelor ce determină eliminarea ciclică a endometrului funcţional.

Se produce o ischemie tranzitorie ce produce descuamarea straturilor superficiale ale endometrului.

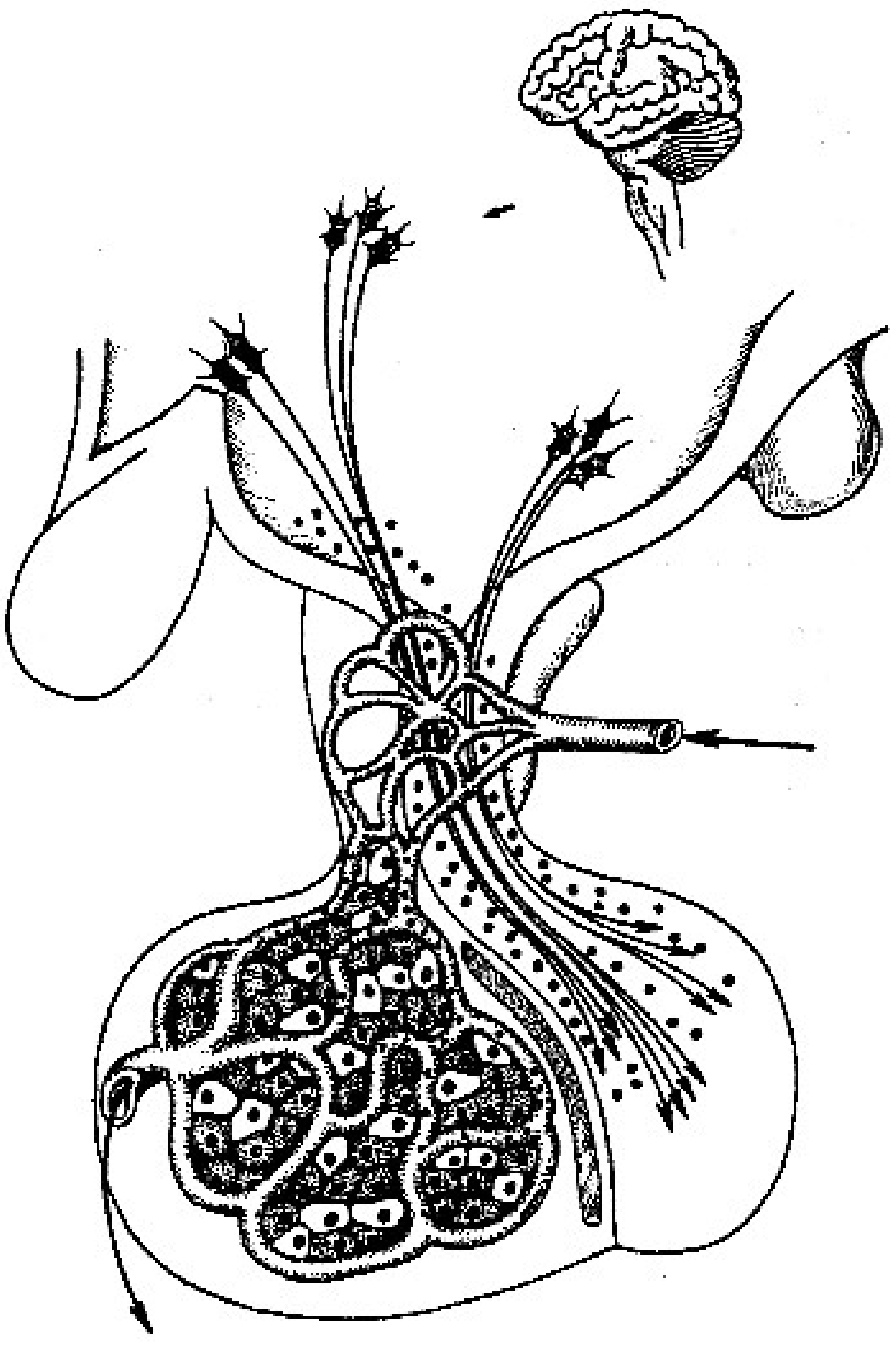
Fluidul menstrual conţine resturi celulare, transsudat şi este incoagulabil.

Intervalul normal, mediu, între menstruaţii este 28 de zile (cu variaţii 24-35 zile), iar durata 4-5 zile (limite mai largi 2-9 zile).

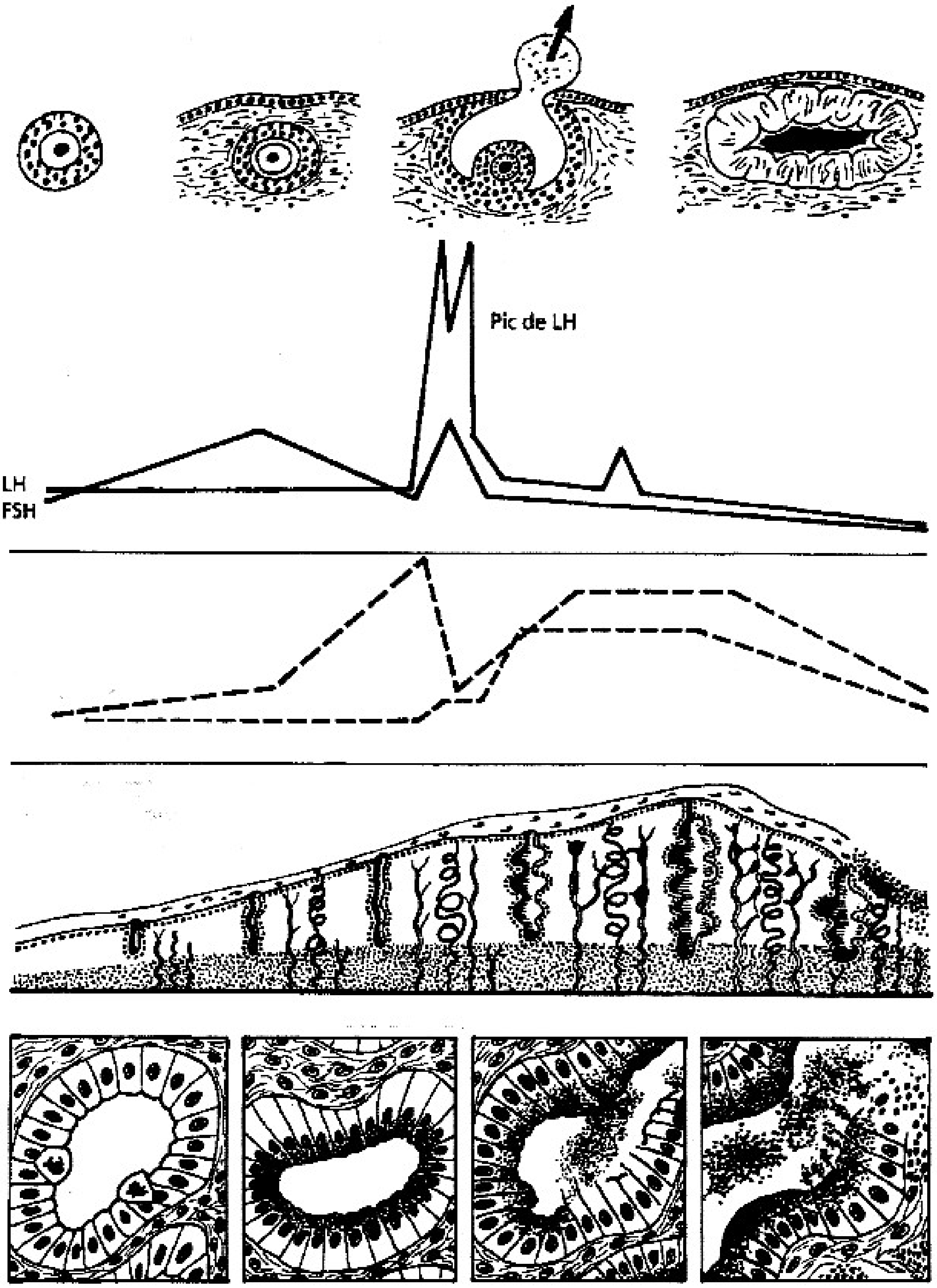
Activitatea ciclică a ovarului (reprezentată schematic mal sus) este menţinută prin mecanisme *feedback* care funcţionează între hipotalamus, hipofiză şi ovar. Endometrul trece prin cele două faze, controlate de cele două tipuri hormonale.

Concentraţiile de estrogeni preovulatorii stimulează vârfurile de secreţii LH şi FSH care stimulează ovulaţia, ulterior formarea corpului progestativ.

Dacă are loc fecundaţia şi implantarea, activitatea corpului progestativ (devenit gestativ) este menţinută de gonadotrofine. În caz contrar, corpul progestativ regresează, la fel hormonii steroizi şi se produce menstruaţia.



Axa cortex – hipotalamus - hipofiză


Pic de LH
LH
FSH

Ciclicitatea tractului reproductiv feminin
Etajele ovar şi endometru

2

TULBURĂRI ALE CICLULUI MENSTRUAL AMENOREEA PATOLOGICĂ

Prof. Dr. Mihai Pricop
Dr. Sebastian Slătineanu

Amenoreea primară

Definiție

Este absența menstruației (în afara situațiilor fiziologice) la o femeie în perioada cuprinsă între pubertate și menopauză. Este un simptom izolat sau asociat, rezultat al unei anomalii ce poate afecta numeroase verigi ale axei comandă-recepție. Localizarea (diagnosticul etiologic) este de multe ori dificilă și presupune un bilanț multidisciplinar (ginecologic, endocrin, neuro-hipotalamo-hipofizar, psihologic, general).

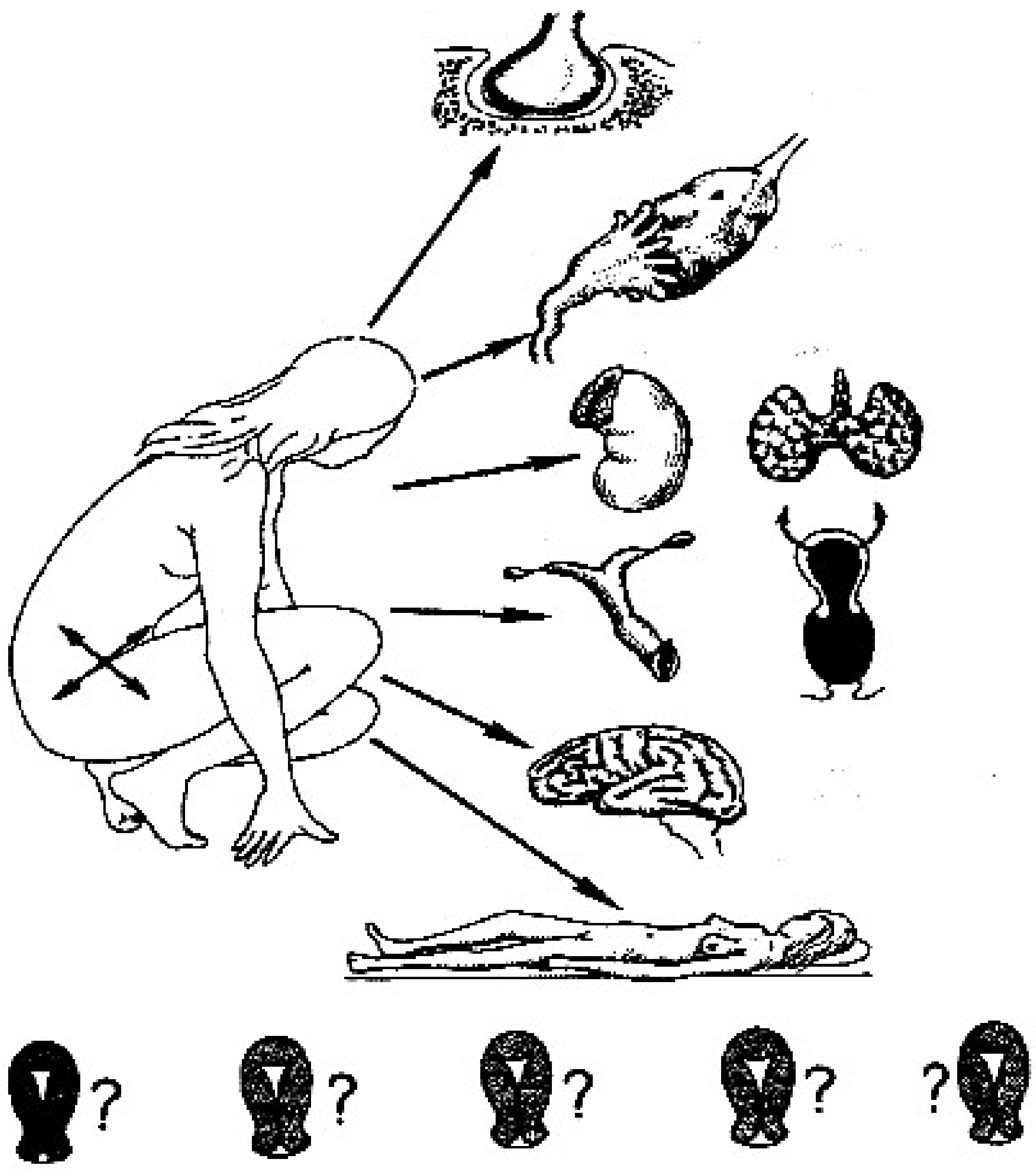
Etiologie

Cauze centrale

A. *Lezionale* (genetice și/sau dobândite)

- malformații congenitale ale hipotalamusului (sindromul Laurence-Moon-Biedl- Bardet caracterizat prin obezitate, amenoree, hipoplazie genitală, oligofrenie, malformații ale extremităților și viscerelor);
- hidrocefalie, encefalite, meningite;
- craniofaringiom;
- sindromul De Morsier-Kallmann (displazie olfacto-genitală):
  – hipogonadism, anosmie cu, sau fără, alte malformații;
- sindromul Lorain-Levi (panhipopituitarism prepubertar);
- sindromul Babinski-Frölich (adipozo-genital).

Amenoreele de cauză lezională centrală au ca numitor comun titruri scăzute de FSH și LH.



B. *Funcţionale.* În această categorie sunt încadrate amenoreea de stress şi anorexia nervoasă.

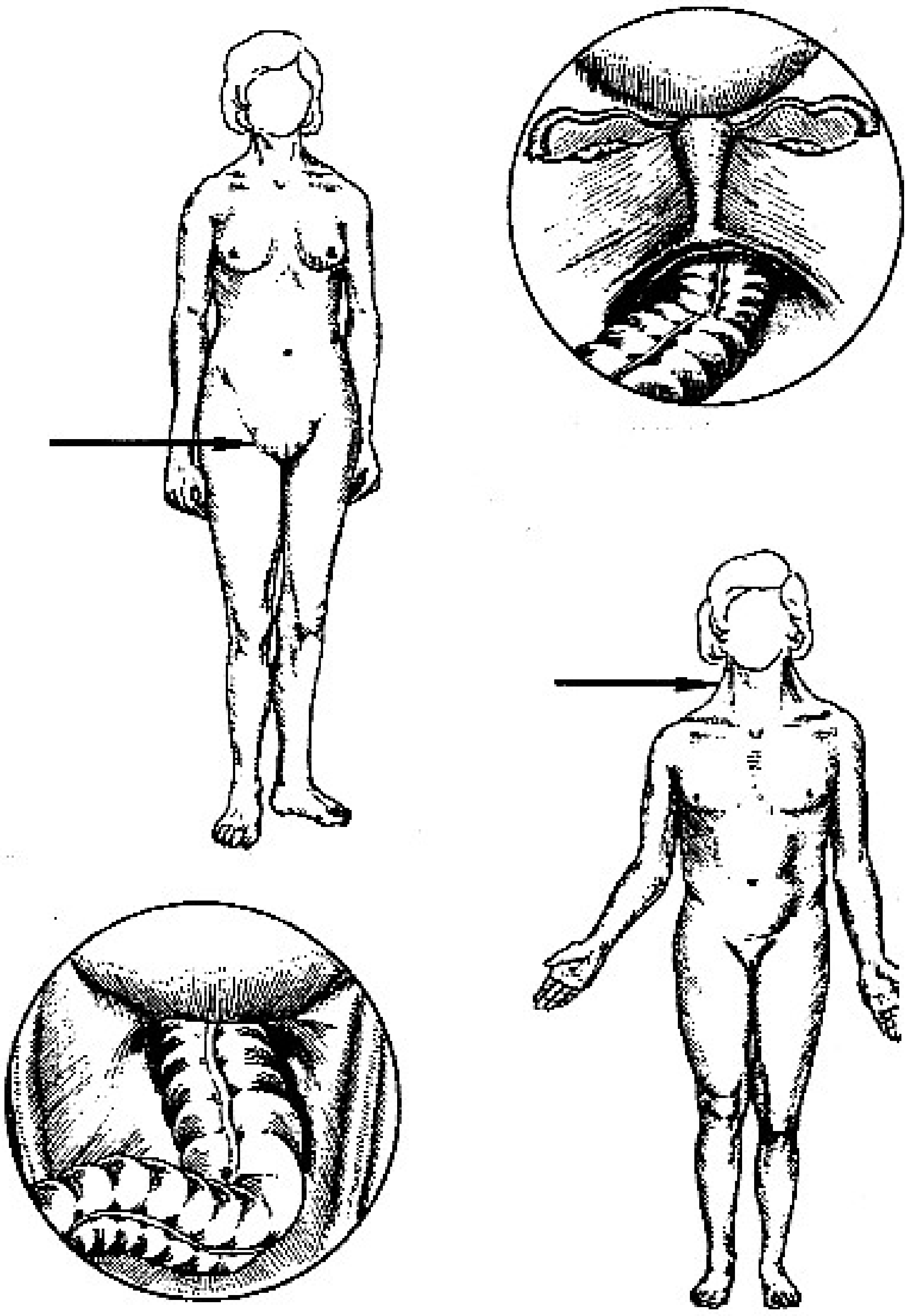
- Amenoreea de stress, psihic şi/sau fizic, se caracterizează prin cantităţi crescute de endorfine şi PRL (scăderea dopaminei) şi diminuarea pulsaţiilor GnRH şi, în consecinţă, a pulsaţiilor FSH şi LH.
- Amenoreea nervoasă este un sindrom psihogen ce poate fi declanşat la dansatoare, sportive de performanţă, în regimuri de slăbire intempestive, caracterizat prin creşterea betaendorfinelor cu scăderea pulsaţiilor GnRH şi a gonado-trofinelor.

C. *Psihoze* (schizofrenie, psihoze maniaco-depresive, oligofrenie), cu modificări ale peptidelor opioide endogene şi diminuarea pulsaţiilor gonadotropilor.

Cauze ovariene

- agenezii ovariene;
- disgenezii: sindromul Turner se caracterizează prin nanism, dismorfii, malformaţii viscerale, gonade fibroase („în bandeletă", streak). Alte disgenezii (gonadală pură, 46/XX sau mixtă, 46/XY) se caracterizează prin impuberism, talie variabilă, ovare rudimentare, sau combinaţii de ţesut gonadal feminin şi masculin, absenţa dismorfismului;

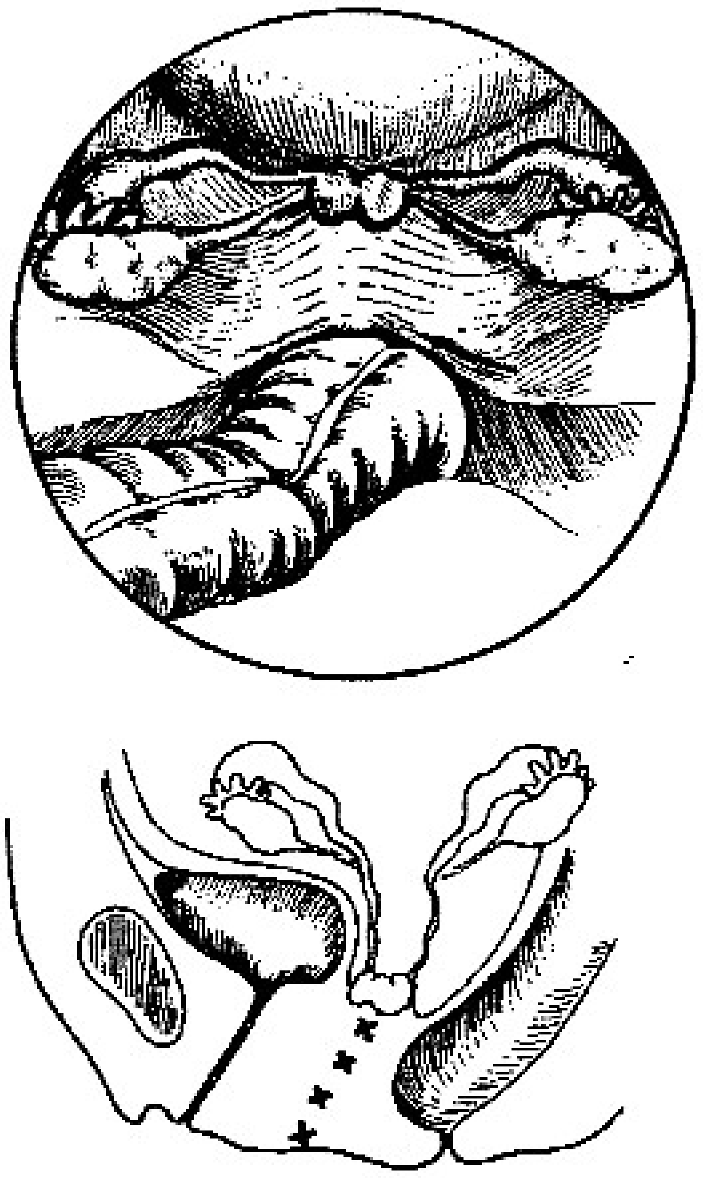
- sindromul Klotz (sindromul ovarelor nefuncționale) în care foliculii ovarieni sunt prezenți, dar nu evoluează;
- sindromul Morris, o formă de pseudohermafroditism masculin, cu cariotip 46/XY. Morfologia acestor cazuri este feminină (sâni și organe genitale externe normale). Pilozitatea, axilară și pubiană, este foarte redusă sau absentă, uter, trompe, ovare absente. Gonadele (testicule), situate în pelvis sau ectopice, prezintă riscul degenerescenței maligne;
- infecții (tbc genitală), distrofii, procese tumorale dezvoltate prepubertar.

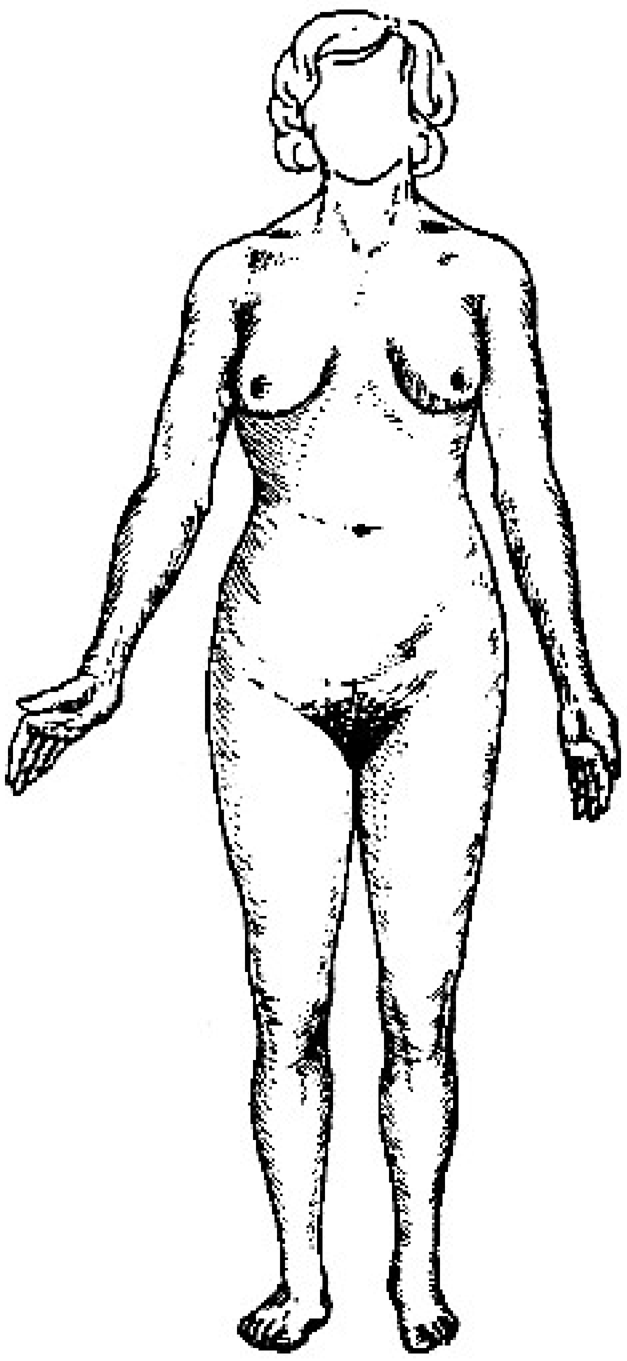


Cauze periferice (utero-vaginale)

- sindromul Rokitansky-Küster-Hauser, caracterizat prin fenotip și genotip feminine normale, absența congenitală a uterului și, parțială sau totală, a vaginului (trompele și ovarele sunt normale sau cvasinormale). În aplaziile vaginale totale se poate crea un neovagin (clivaj intervezico-rectal tapetat cu homogrefă dermoepidermică);

- aplazia vaginală izolată;
- hipoplazia uterină;
- alte malformaţii: imperforaţia himenului, septuri vaginale transversale care determină criptomenoreea (aceasta, de fapt, nu este o amenoree primară autentică).





Cauze „intermediare"

- boli generale acute sau cronice prepubertare: tbc, diabet, nefrite, ciroze hepatice, anemii, artrită reumatismală;
- afecţiuni ale glandei suprarenale: hiperplazia congenitală, sindromul adrenogenital, boala Cushing;
- afecţiuni tiroidiene;
- carenţe nutriţionale grave;
- infecţii cronice.

Cauze necunoscute

Diagnostic

Interogatoriul va decela eventuale antecedente familiale sau personale semnificative: boli infantile grave, antecedente tbc, boli cronice, intervenții chirurgicale (exemplu hernii). De asemenea, vor fi semnalate posibilele semne asociate: dezechilibre ponderale, tulburări olfactive, vizuale, profilul psihologic şi tratamente în curs (chimio, corticoterapie). În continuare, vor fi cercetate aspectele somatice: talie, caractere sexuale secundare (sâni, pilozitate, voce, musculatură), malformații somatice, semne de virilizare, caractere sexuale primare: vulva, vagin, uter (prin inspecție, EVD, ER) ocazie cu care pot fi eliminate etiologiile de tip malformații, hipoplazii, tumori ovariene.

În funcție de aspectul clinic şi sexualizare, amenoreele primare pot fi împărțite în 3 categorii:

- AP cu impuberism (originea poate fi hipotalamică, hipofizară sau gonadală);
- AP fără impuberism (malformații utero-vaginale, sechele inflamatorii);
- AP cu semne de virilizare (hiperplazia CSR, tumori secretante de hormoni androgeni).

Date fiind dificultățile de realizare a diagnosticului etiologic, în multe cazuri sunt necesare examene comple-mentare:

- frotiul cito-hormonal;
- studiul glerei cervicale;
- histerometria (eventual, histeroscopia);
- studiul curbei menotermice;
- histerosalpingografia;
- biopsia de endometru;
- celioscopia cu, sau fără, biopsie de ovar;
- dozări hormonale (RIA) de gonadotropi, PRL, steroizi (estrogeni, progesteron, androgeni). FSH cu valori mai mari de 30 mU/ml poate sugera o afectare ovariană; FSH cu valori sub 3 mU/ml orientează spre o patologie hipofizară; valori ale PRL peste 20 ng/ml obligă la investigații în direcția adenomului hipofizar;
- cromatina Barr, cariotip, dermatoglife;
- examen neurologic, examen fund de ochi;
- radiografie de şea turcească, tomografii, ecografie;
- glicemie, colesterolemie, reflexogramă.

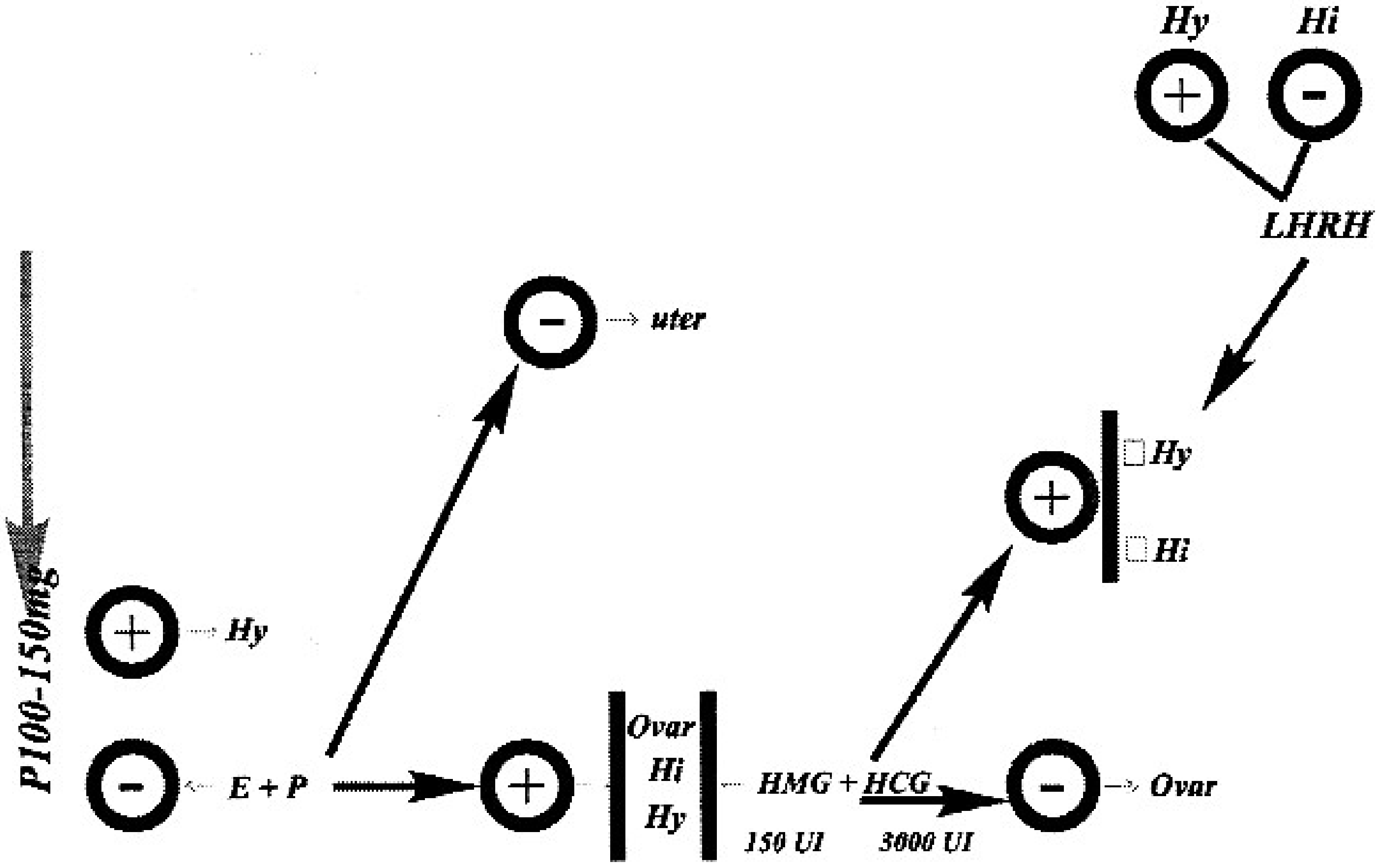
Pot fi efectuate teste terapeutice succesive (R. Nakano 1977).

Administrarea i.m. a 100-150 mg progesteron unei femei cu amenoree (sarcina fiind exclusă) poate induce apariția unei hemoragii de privație (în 7-10 zile de la injectare). Testul la progesteron este pozitiv şi se poate trage concluzia că endometrul este funcţional şi se află sub influenţă estrogenică endogenă. Explicaţia amenoreei poate fi cercetată la nivel hipotalamic.

Dacă testul este negativ, se administrează estrogeni (etinilestradiol 0,05 mg/zi, 21 zile) şi progesteron (medroxiprogesteron, 2 tablete pe zi în a 3-a săptămână). Dacă amenoreea persistă, cauza este uterină.

În cazul apariţiei unei sângerări, cauza amenoreei poate fi ovariană, hipofizară sau hipotalamică.

Se practică un test de încărcare cu gonadotrofine (HMG 150 UI şi HCG 3000 UI). Dacă se produce o sângerare, se poate considera că ovarul este funcţional cauza amenoreei fiind hipotalamică sau hipofizară (absenţa sângerării orientează spre etiologia ovariană).



Pentru a discerne între cauzele hipotalamică şi hipofizară se practică testul la LHRH: dacă răspunsul este pozitiv, cauza este hipotalamică (răspunsul negativ orientează spre cauza hipofizară).

Amenoreea secundară

Definiţie

Este absenţa menstruaţiei minimum 4-6 luni în cazuri ce aveau, anterior, cicluri normale. Comparativ cu AP, este o situaţie mult mai frecventă.

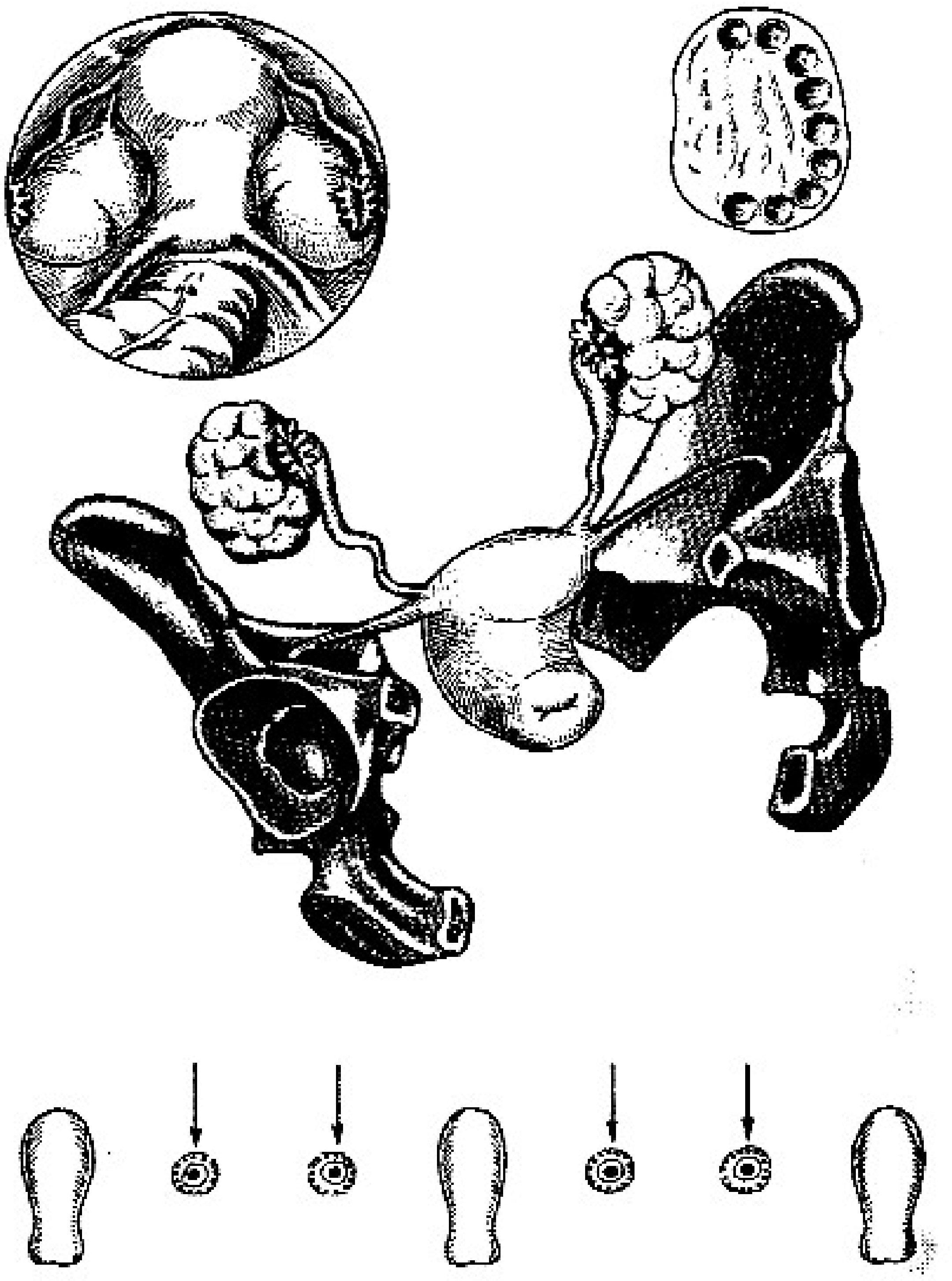
Etiologie

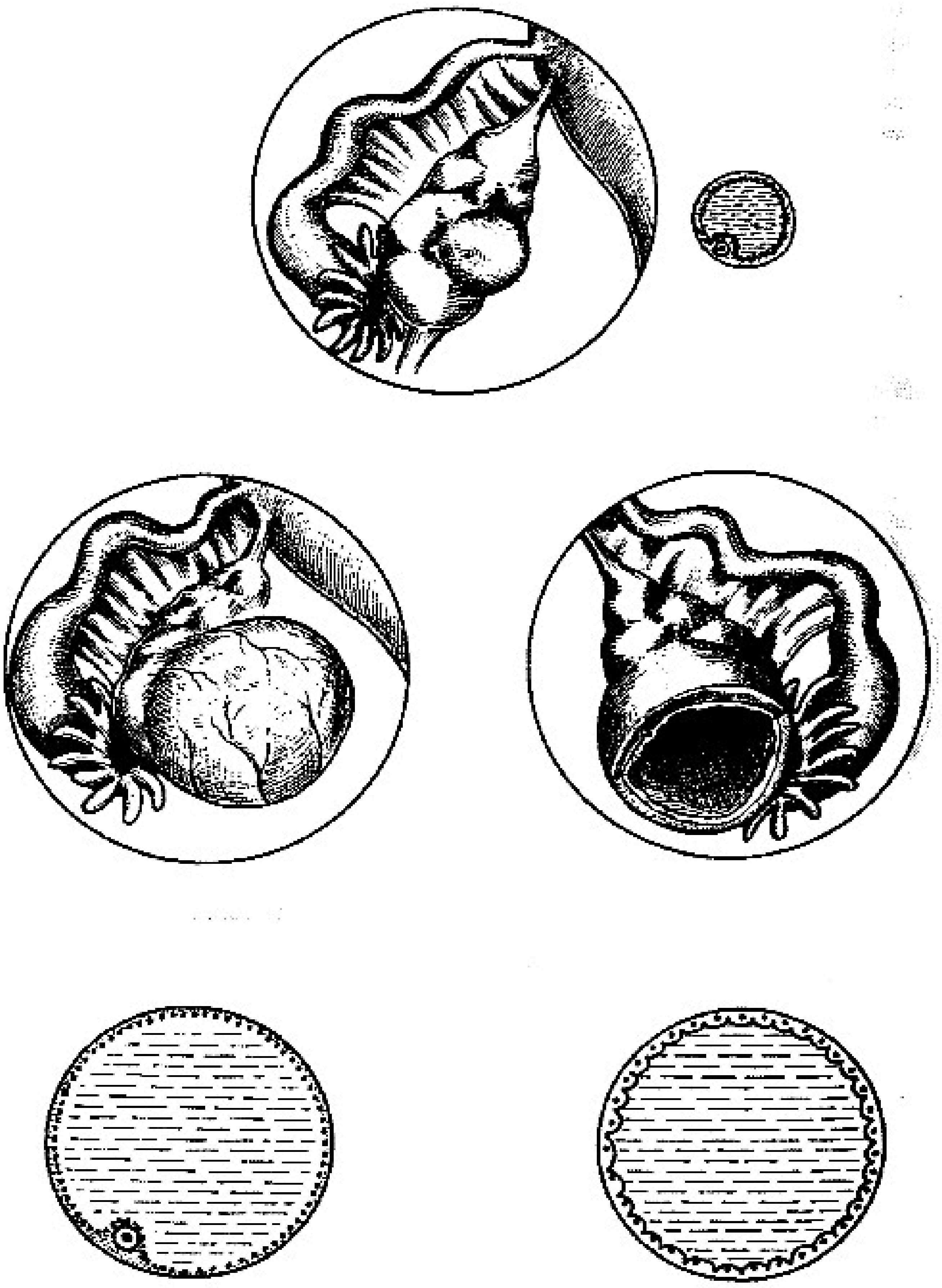
Cauze hipotalamo-hipofizare

- cauze psihogene: acest grup de cauze poate fi exemplificat prin pseudocyesis (sarcina imaginară), sindrom psihosomatic ce simulează sarcina şi care se instalează la femei ce îşi doresc foarte mult o sarcină dar sunt infertile sau în cazuri în care sarcina nu este dorită; etiopatogenia sindromului nu este clară (pot fi constatate creşteri ale PRL sau blocaje ale LH); diagnosticul este simplu, cu condiţia unui examen clinic atent;
- sindroame de tip amenoree-galactoree: Chiari-Frommel (post partum); Forbes-Albright (netumoral); Ahumada-Del Castillo;
- adenomul hipofizar (prolactinom) care induce un sindrom de amenoree galactoree;
- sindromul Sheehan: necroză ischemică hipofizară (secundară unei hemoragii severe, obstetricale) şi insuficienţă hipofizară postpartum.

Cauze ovariene

- sindromul ovarelor paupere, tradus prin capital folicular deficitar şi apariţia menopauzei precoce (35-45 ani);





- tumori ovariene suprarenaliene active, sau nu, din punct de vedere endocrin;
- infecții, punct de plecare al distrucțiilor sau distrofiilor;
- distrofia polichistică Stein-Leventhal, afecțiune cu punct de plecare hipotalamic, prin alterări ale secreției GnRH, caracterizată prin: titruri crescute de LH fără vîrf ovulator, anovulație, amenoree, creştere ponderală, hirsutism, ovare mari, regulate, dure, nedureroase;
- boala ovarelor polichistice cu un tablou clinic asemănător, având drept particularități următoarele: amenoreea care succede unor tulburări de ciclu mai puțin marcate, dureri premenstruale, ovare mărite, sensibile, cu, sau fără, intervenții ginecologice sau infecții genitale în antecedente, semne de androgenizare: acnee, hirsutism.

Boala ovarelor polichistice este una din cele mai frecvente cauze ale tulburărilor menstruale.

Cauze uterine

- stenoza colului uterin (secundară unei electrocoagulări sau conizații);
- sinechia uterină (sindrom Ashermann), tradusă prin distrucții ale endometrului, cel mai frecvent de natură traumatică;

Cauze generale

- tbc pulmonară, ciroză, diabet, obezitate;
- hipo-hipertiroidism;
- boala Addison;
- boala Cushing;
- hiperandrogenii;
- complicație a contracepției hormonale.

Diagnostic

Interogatoriul va preciza caracterul anterior al menstruațiilor, antecedente obstetricale şi ginecologice (întreruperi de sarcină, naşteri, explorări intrauterine etc.), tratamente cu neuroleptice, estro-progestative, stressuri psihologice.

Examenul clinic va include examenul general şi pelvin, asociat cu examenul sânilor.

Examene complementare

- test sarcină;
- radiografie de şea turcească (şea balonată în adenomul hipofizar);
- dozări de PRL (titruri crescute în sindroamele amenoreegalactoree);
- test la progesteron (5-10 mg medroxiprogesteron, 5-7 zile) → test negativ → dozări ale FSH, LH; în amenoreele de cauză hipofizară steroizii ovarieni sunt scăzuți; în aceleaşi cazuri, testul la gonadotrofine este pozitiv; testul la estrogeni şi progesteron negativ sugerează cauza uterină;
- examen neurologic;
- explorări tiroidă, CSR;
- celioscopie, biopsie de ovar;
- histerosalpingografie, ecografie; histeroscopie;
- investigații citogenetice;
- teste hepatice, investigarea metabolismului glucidic etc.

Principii de tratament în amenoreele patologice

- în hiperprolactinemii, cu sau fără galactoree, se administrează parlodel 1-2 comprimate/zi, până la reinstalarea menstruațiilor;
- în insuficiențele hipotalamice se administrează preparate ce conțin factori de eliberare;
- gonadotrofinele se adminstrează în insuficiențele hipofizare:

HMG (preparate de tip Humegon, Pergonal, ce conțin FSH/LH în proporție 1/1) în primele 10-12 zile, 1-2 fiole/zi, pentru a realiza maturarea foliculară; HCG (preparate de tip Gonacor, Pregnyl, cu efecte LH) în zilele 8, 11 sau 13;

- în sindromul Sheehan se practică un tratament substitutiv: corticoizi, hormoni tiroidieni, cicluri artificiale (estro-progestative);
- alte forme de tratament: tratamente de substituție (estrogeni şi progesteron), tratarea afecțiunilor ce intră în categoria etiologiei „generale", tratament psihiatric, chirurgia proceselor tumorale cu, sau fără, radioterapie.

În categoria amenoreelor hipotalamo-hipofizare există cauze care nu pot fi tratate.

Cauzele ovariene se tratează diferențiat:

- în sindromul Turner se administrează estrogeni şi progesteron în scopul stimulării creşterii;
- în sindromul Stein-Leventhal se practică mai multe tipuri de terapie: administrarea inductorilor de ovulație în scopul corectării ciclicității pe axa hipotalamus-hipofiză-ovar (clomifen, tablete a 50 mg, doza zilnică maximă 150 mg, administrat în zilele a 5-a până în a 9-a; alte tipuri de inductori de ovulație: ciclofenil, clostilbegyt); rezecția cuneiformă se practică în următoarele scopuri: suprimarea capsulei fibroase, scăderea tensiunii intraovariene, scăderea sintezei de androgeni, efecte vasculare şi nervoase; alte forme de tratament: corticoizi, estroprogestative;
- boala ovarelor polichistice: scădere în greutate, corectarea metabolismului glucidic;
- tumorectomii;
- cicluri artificiale;
- corticoterapie, spironolactonă, Diane în cazurile cu virilizare de cauză ovariană;
- în sindromul Morris şi în disgeneziile gonadale mixte se practică gonadectomii.

Cauzele utero-vaginale beneficiază de următoarele metode curative:

- sinechia uterină poate fi tratată histeroscopic, chirurgical sau prin dilatație cervicală, control al cavității uterine şi tamponarea sa cu meşe îmbibate într-un amestec ce conţine antibiotice, estrogeni, preparate enzimatice; se asociază un tratament general sub forma ciclurilor artificiale;

– sindromul Rokitansky-Küster-Hauser cu aplazie vaginală totală se tratează chirurgical (colpoplastia Mc Indoe-Reed); operaţia se practică puţin înainte sau imediat după căsătorie;

– alte mijloace terapeutice: balneofizioterapia, instila-ţiile intrauterine cu estrogeni.

Hemoragii disfuncţionale

Definiţie

Sunt hemoragii uterine rezultate în urma perturbărilor sistemului endocrin ce reglează funcţia menstruală normală; nu sunt însoţite de un substrat organic decelabil.

Clasificare:

A. *După momentul apariţiei*:
- peripubertare;
- în perioada de activitate genitală;
- perimenopauzale;

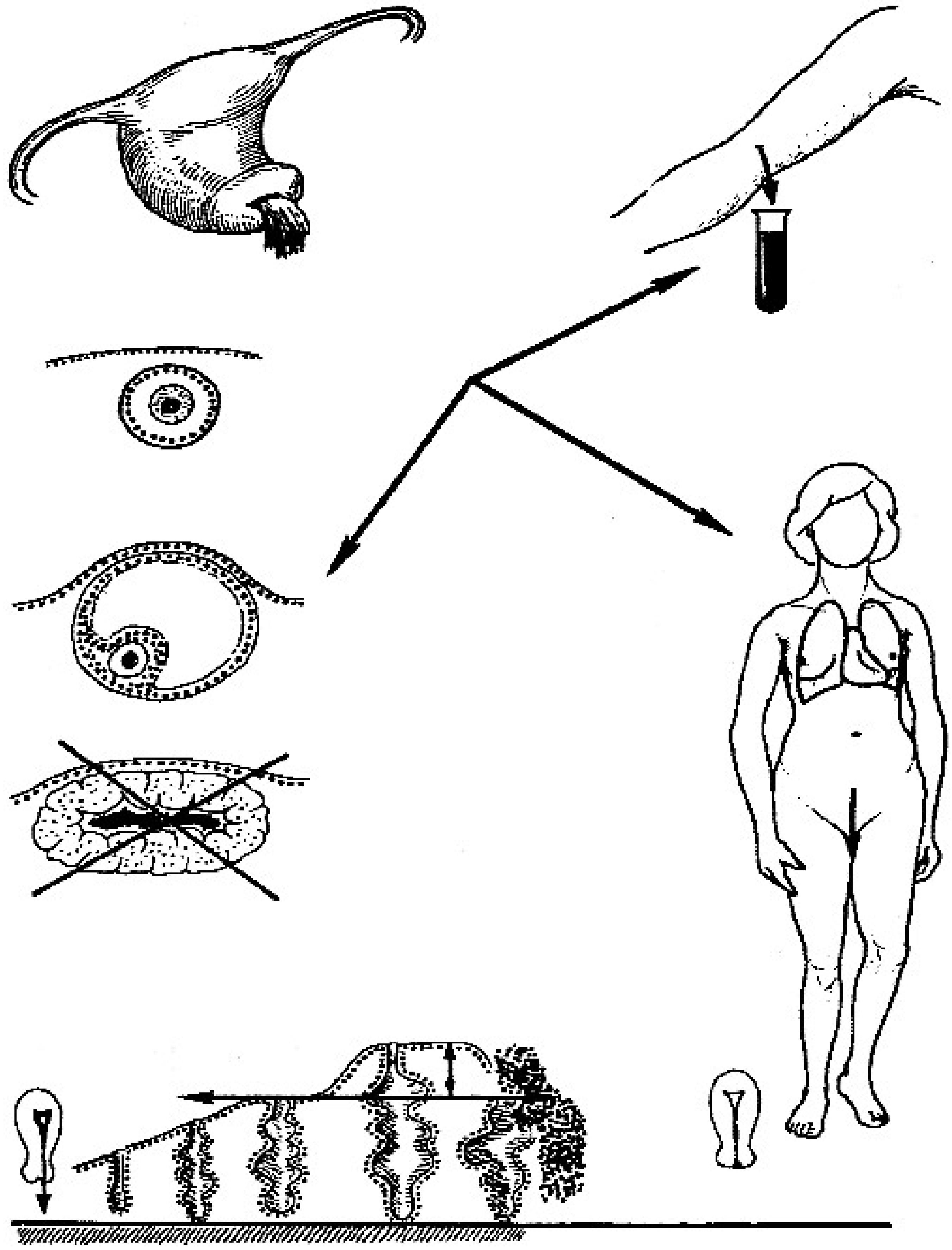
B. *În funcţie de ovulaţie*:
- anovulatorii;
- ovulatorii.

Fiziopatologie. Formele anovulatorii constituie tipul „clasic" al hemoragiilor disfuncţionale şi cele mai frecvente cazuri (90%).

În perioada peripubertară, stimulul progesteronic, la nivelul endometrului, este absent datorită lipsei maturării hipotalamo-hipofizare.

Croşetul ovulator de LH lipseşte, iar stimularea endometrială se află sub dependenţă estrogenică, fără balansare progesteronică.

Acestor aspecte li se pot adauga cauze extragonadale: hipotiroidia (scăderea receptivităţii hormonale), hiperandrogenia.



Hemoragiile apar intermitent, prin lipsa de suport estrogenic la nivelul unui endometru proliferat excesiv (hiperplazie glandulo-chistică).

În perioada perimenopauzală, declinul fiziologic ovarian, cu trecerea la cicluri anovulatorii şi stimul estrogenic nebalansat, conduce la hiperplazie endometrială glandulo-chistică. Prin scăderea secreţiilor foliculare de estrogeni se produce dezintegrarea straturilor endometriale superficiale. În menopauza instalată se poate dezvolta o hiperplazie ovariană stromală, suport al unei secreţii estrogenice tardive. Se adaugă şi estrogeni din surse extragonadale (de exemplu, CSR).

Hemoragiile disfuncţionale ovulatorii pot prezenta mai multe forme clinice:

- Sângerarea la mijlocul ciclului prin scăderea temporară a estrogenilor, după ovulație;
- Polimenoreea (cicluri cu durata mai mică de 18 zile, prin scurtarea fazelor proliferativă sau secretorie);
- Oligomenoreea (cicluri de 35-45 zile, prin prelungirea fazei proliferative);
- Hemoragii prin insuficiența corpului progestativ (de mai multe feluri: sângerare premenstruală, menoragie, polime-noree).

Diagnostic pozitiv

Interogatoriul va preciza elemente în legătură cu tipul sângerării, momentul instalării, tratamentele efectuate.

Examenul general va avea în vedere talia, greutatea, caracterele sexuale secundare, semne de virilizare, semne de hipotiroidie sau hipercorticism.

Examenul fizic, local, cuprinde inspecția organelor genitale externe, examenul vaginal sau rectal.

Examene complementare:

- de sânge (TS, TC, trombocite);
- reacții de sarcină;
- curba menotermică, dozări hormonale;
- frotiu citohormonal, citodiagnostic;
- histerosalpingografia, histeroscopia, ecografia;
- chiuretajul uterin (hemostază și biopsie);
- histerectomia biopsie;
- investigații ale glandelor tiroidă și suprarenală.

Diagnostic diferențial

În perioada peripubertară, se poate face cu diateze hemoragice (trombastenia Glanzmann, boala Willebrand, trombocitopenie), terapie anticoagulantă necontrolată, tumori secretante ale ovarului, carențe marțiale.

În perioada activității reproductive, hemoragia pretează la diferențieri cu sarcina patologică, polipul cervical, polipul endometrial, fibromiomul submucos, cancerul endocervical, tumori ovariene active endocrin, procese inflamatorii, boala ovarelor polichistice.

În perioada perimenopauzală, cel mai important element îl constituie diferențierea de cancerul endometrial. În această perioadă se mai fac diferențieri cu sângerarea din metrita senilă, tumorile ovariene secretante, cancerul tubar.

Tratament

Obiectivele tratamentului hemoragiilor disfuncționale sunt hemostaza, reanimarea, regularizarea ciclurilor.

Tratament hormonal

Progestativele de sinteză au, în acest context, acțiuni antiestrogenice (pe de o parte, măresc conversia estradiolului în estronă, care este îndepărtat din celulă, iar pe de altă parte, diminuă efectul la nivelul celulei țintă prin diminuarea refacerii receptorilor). În acelaşi timp, contribuie la diferențierea celulelor endometriale şi exercită efecte antimitotice, antipro-liferative. Din aceste rațiuni, progestativele de sinteză pot fi utilizate în cazul hemoragiilor anovulatorii. Exemplu : medro-xiprogesteron 10 mg/zi, timp de 10 zile. Nu sunt eficiente în oprirea hemoragiilor de lungă durată.

Contraceptivele orale

Au numeroase avantaje în tratamentul hemoragiilor disfuncționale abundente, la pacienta tânără, mai ales pentru că transformă un endometru fragil, cu proliferare inegală, într-un strat celular stabil, cu caractere pseudo-deciduale.

Se recomandă administrarea pentru o durată de 3 luni în scopul controlului ritmicității sângerărilor, urmând, eventual, a se continua doar pentru beneficiul contraceptiv.

Dacă hemoragia nu se opreşte după 24 de ore de la debutul tratamentului, trebuie avută în vedere o altă cauză de sângerare.

Tratament medical

Antinflamatoarele non-steroidiene pot reduce fluxul menstrual cu până la 50% la femeile care ovulează (prin alterarea balanței tromboxan/ prostaciclină).

Agoniştii GnRH sunt indicați pentru controlul episodului acut şi inducerea amenoreei pentru cazurile cu boli cronice grave, întrucât costul şi efectele hipoestrogeniei îndelungate le limitează utilizarea lor.

Desmopresina (analog al AVP) ar putea fi o ultimă alegere pentru pacientele cu discrazii sanguine.

Dispozitivul intrauterin

Tratament chirurgical

Chiuretajul uterin rămâne o ultimă alternativă pentru pacienta tânără, virgină, eventual, fără antecedente obstetricale, dar realizarea biopsiei de endometru are un caracter obligatoriu pentru pacienta în perimenopauză.

Ablația endometrială poate fi realizată folosind laserul, electrocauterul sau prin utilizarea unor dispozitive ce realizează temperaturi ridicate în mediul intrauterin (balonaş).

Histerectomia va fi propusă atunci când, fie toate celelalte tentative au eşuat (cu totul excepţional), fie în scop bioptic, atunci când chiuretajul uterin nu poate fi realizat din motive tehnice la pacienta în postmenopauză.

Prognostic. Hemoragiile peripubertare care ajung la chiuretaj sau histerectomie sunt rare. În restul perioadelor, indicaţia de histerectomie se poate pune atunci când tratamentul medical, bine condus, este ineficient.

Dismenoreea

Definiţie

Este o menstruaţie însoţită de dureri cu, sau fără, simptome neurovegetative, care pot fi atât de intense încât să determine întreruperea activităţii cotidiene. Dismenoreea (algomenoreea) este cel mai comun dintre simptomele ginecologice, manifest la una din cinci femei.

Clasificare

Dismenoreea primară (esenţială) apare o dată cu instalarea ciclicităţii menstruale, de obicei fără cauză organică.

Dismenoreea secundară se instalează după o perioadă în care ciclurile au fost normale şi, de regulă, are o cauză organică.

Etiopatogenie

Mecanismele antrenate în explicarea dismenoreei primare sunt incomplet cunoscute. Se citează:

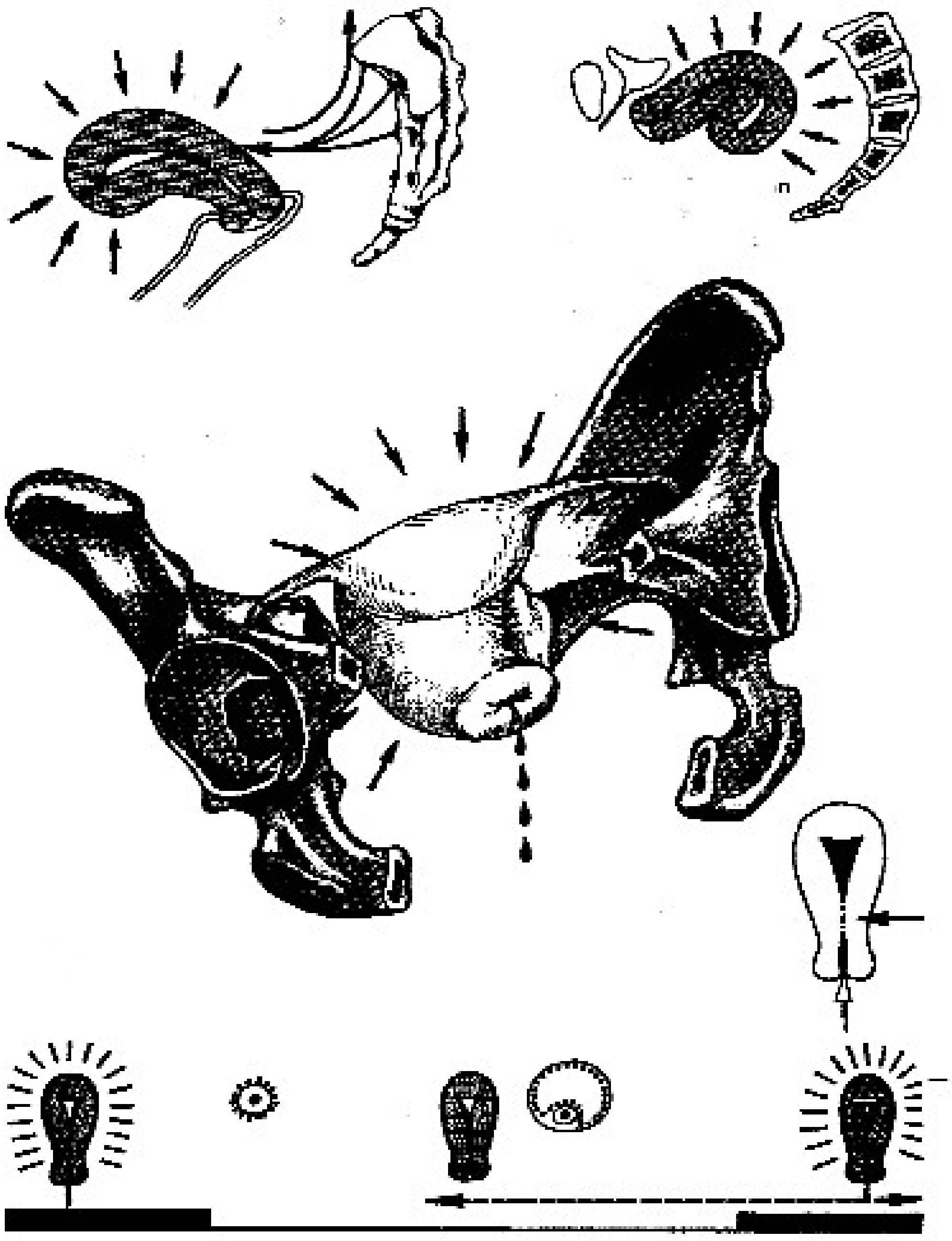
- dezechilibre între secreţiile de estrogeni şi progesteron, decolarea incompletă a endometrului sau în lambouri (dismenoree membranoasă);
- hipoplazie uterină sau alte malformaţii care determină ischemie şi scăderea elasticităţii fibrei miometriale;
- spasmul istmic sau cervical ducând la o întârziere în deschiderea colului (disfuncţie a sfincterului cervico-istmic);
- hiperproducţia de PGF2 alfa care induce hiperactivitate uterină;
- distonii neuro-vegetative cu acelaşi efect;
- iritaţie peritoneală prin reflux menstrual tubar;
- factor ereditar.

În dismenoreea secundară au fost implicate o serie de modificări organice:

- fibromiomul uterin;
- polipul cervical;

- sinechiile cervico-istmice;
- endometrioza (dismenoreea fiind fenomenul dureros cel mai constant al endometriozei);
- retroversia uterină;
- inflamațiile cronice;
- apendicita cronică.

Se adaugă, în unele cazuri, prezența dispozitivului intrauterin.



Simptomatologie. Durerea se poate instala cu 12-24 ore înainte de apariția menstruației, o dată cu ea, sau imediat după aceea. Are localizare pelvină, suprapubiană, cu iradieri în lombe, fosele iliace, vagin, rect; poate fi continuă sau colicativă.

Simptome asociate: digestive (grețuri, vărsături, diaree), vasculare (bradicardii, hipotensiune, lipotimii), cefalee, edeme, erupții).

Diagnosticul utilizează următoarele elemente: anamneza, examenul psihologic, curba menotermică, EVD, ER, HSG, histeroscopie, ecografie, dozări hormonale, biopsie de endometru.

Tratament

Au fost descrise mai multe metode terapeutice, din care vom exemplifica, cu menţiunea dificultăţilor presupuse de tratarea dismenoreei, dificultăţi argumentate de numărul relativ mare de cazuri în care această terapie este ineficientă sau are o eficienţă redusă:

- repaus, sedative, antalgice, antispastice, antinevralgice;
- psihoterapie, acupunctură, exerciţii fizice;
- antiinflamatorii;
- preparate hormonale de tipurile progestative de sinteză,

Danazol, agonişti ai LHRH administrate în scopul blocării temporare a menstruaţiei prin inducerea unor stări de pseudosarcină sau pseudomenopauză;

- inhibitori ai prostaglandinelor (Aspirină, Indocid, Fenilbutazonă); exemplificăm cu formula: indocid 3 tablete/zi, aspirină 3 tablete/zi la care se adaugă nefrix 2 tablete/zi, 3 zile înaintea declanşării menstruaţiei, o perioadă de 3-6 luni;
- o serie de intervenţii ginecologice pot corecta unele modificări organice, factori etiologici ai dismenoreei secundare: dilataţii cervicale, cura sinechiilor uterine, rezecţia nervului presacrat, corectarea tulburărilor de statică, extirparea tumorilor etc.

3

INFECŢIILE APARATULUI GENITAL FEMININ

Dr. Dragoş Aursulesei

Introducere

Infecţiile aparatului genital reprezintă o cauză comună de morbiditate întâlnită mai ales la femeile până în 45 ani. Se numără printre cele mai frecvente afecţiuni pentru care pacientele se prezintă la medicul ginecolog. Prezenţa tardivă la medic creşte riscul de apariţie a sechelelor. Utilizarea necorespunzătoare a antibioticelor a dus la apariţia unor forme clinice atenuate cu rezistenţă la antibioticele uzuale.

Etiologie şi fiziopatologie

În determinismul acestor infecţii sunt implicate două categorii de factori:

I. Factorii determinanţi: sunt agenţii patogeni care la rândul lor pot fi:

Bacterii:

- Bacterii aerobe endogene: Streptococul, E. Coli, Proteus, Klebsiella;
- Bacterii anaerobe endogene: Bacteroides, Peptostreptococul, Peptococul;
- Chlamidia trachomatis;
- Gonococul;
- Mycoplasma homini;
- Haemophilius vaginalis;
- Treponema pallidum;
- Bacilul Koch;
- Actinomices israeli (observat cu freventă crescută la purtătoarele de DIU).

Fungi

- Candida albicans (Monilia);
- Torulopsis glabrata.

Paraziţi
- Trichomonas vaginalis.

Virusuri
- Herpes simplex (tipurile I şi II);
- HPV (human papiloma virus).

II. Factori favorizanţi

■ *Generali*:
- diabetul zaharat
- boli infecţioase

■ *Locali*
- deficit de igienă ;
- contactul sexual poate fi infectant atunci când sperma conţine agenţi patogeni, între care, gonococul şi Chlamydia sunt aderenţi la spermatozoizi (fapt demonstrat experimental);
- perioadele menstruale – endometrul degenerat, în curs de eliminare, reprezintă un mediu excelent de cultură pentru oricare dintre agenţii etiologici; de aceea 2/3 din infecţiile acute ale tractului genital debutează imediat postmenstrual.
- în sarcină, RSPM se poate complica cu corio-amniotita;
- naşterea: travaliile prelungite prin examinări repetate, soluţiile de continuitate apărute după traumatisme obstetricale

■ *Iatrogeni*
- DIU, atât la momentul inserţiei, cât şi pe parcursul utilizării;
- avorturile, în special cele empirice, uneori şi cele la cerere, prin resturile ovulare şi cheagurile sanguine reţinute în uter, constituie un excelent mediu de cultură;
- dilataţiile colului uterin şi chiuretajele biopsice;
- histerosalpingografia, histeroscopia, orice alte manevre intrauterine practicate fără respectarea condiţiilor de asepsie şi antisepsie
- intervenţii chirurgicale fără respectarea condiţiilor de asepsie şi antisepsie;
- introducerea de radium în cavitatea uterină, în cadrul protocoalelor terapeutice ale cancerului uterin.

■ *De mediu extern*:
- expunerile prelungite la frig şi umezeală,

- stressul, malnutriția, eforturile fizice mari

Agenții etiologici precizați colonizează la început vaginul și colul. Această situație poate trena luni sau chiar ani, până când, datorită intervenției unui factor favorizant, are loc ascensiunea microbiană către uter și prin lumenul tubar spre anexe, pe care le afectează cel mai adesea bilateral.

Sursa de infecție poate fi:

- endogenă sau autogenă – fiind constituită de germeni comensali (saprofiți) ai organismului, mai ales de la nivelul intestinului terminal;
- exogenă – germenii sunt introduși din mediul extern printr-un vector.

Căile de infecție:

- directă (canaliculară) este și cea mai frecventă – colonizarea se face prin intermediul mucoaselor, către țesuturile adiacente, cel mai adesea ascendent, infecția fiind propagată de la nivelul vaginului și colului către uter și parametre, trompe, ovare și peritoneul pelvin;
- limfatică – infecția este transmisă prin intermediul limfaticelor spațiului pelvi-subperitoneal și determină celulita pelvină;
- vasculară (sanguină) – infecția este propagată de la un focar aflat la distanța, un exemplu fiind tuberculoza genitală;
- prin contiguitate – infecția apare ca rezultat al diseminării de la nivelul peritoneului pelvin, inflamat (de exemplu în apendicită, diverticulită).

Clasificarea infecțiilor genitale se poate realiza după 4 criterii: criteriul etiologic, criteriul topografic, evoluția clinică și după momentul instalării.

■ *Topografic*, infecțiile genitale pot fi:

1. Joase:

- Vulvovaginitele
- Cervicitele

2. Înalte:

- Boala inflamatorie pelvină (PID – pelvic inflammatory disease), care poate avea următoarele localizări: uterină, tubară, ovariană, la nivelul peritoneului pelvin, al țesutului celular pelvisubperitoneal cu potețial invaziv către întreaga cavitate abdominală.

■ *Evoluța clinica* recunoaște formele acute și cronice.

■ *Momentul instalării* le împarte în puerperale (abordate pe larg în capitolul *Lehuzia Patologică*) și comune sau nepuerperale, ce aparțin patologiei ginecologice.

Infecţiile joase

Vulvovaginitele

Reprezintă una dintre cele mai frecvente afecţiuni din practica ginecologică.

Definiţie: inflamaţia localizată a tegumentelor şi mucoasei vulvo-vaginale. Vaginitele se mai numesc şi colpite. Unele vulvovaginite se însoţesc de inflamaţia glandelor anexe (bartholinite, skenite), uretrei, colului uterin. Trebuie avut în vedere faptul că o gamă largă de afecţiuni pot determina simptome vulvo-vaginale.

Fiziopatologie specială. La femeile sănătoase vaginul contine 109 unităţi formatoare de colonii pe gram de secreţie. Secreţiile vaginului normal sunt constituite din secreţiile vulvare ale glandelor sebacee, sudoripare, Bartholin şi Skene, transudat provenit din peretele vaginal, celule vaginale şi cervicale exfoliate, mucus cervical, fluide de la nivelul endometrului şi trompelor, precum şi microorganisme şi produşii lor biologici. Secreţiile vaginale cresc la mijlocul ciclului menstrual datorită creşterii cantităţii de mucus. În mod normal, epiteliul vaginal posedă 2 mecanisme de apărare antiinfecţioasă:

- aciditatea marcată (pH=4,0-4,5), rezultată în urma producerii de acid lactic de către bacilul Doderlein din glicogenul conţinut în celulele epiteliului vaginal şi excocervical;
- epiteliul gros, pluristratificat, cu rol protector, aflat sub determinarea directă a nivelului normal de estrogeni circulanţi la femeia adultă.

Factori favorizanţi:

- activitatea sexuală;
- nivelul scăzut de igienă sau unele practici igienice (irigaţiile vaginale frecvente);
- diabetul;
- disfuncţiile hormonale (pubertate, menopauză)
- tratamentele cu antibiotice;
- unele metode contraceptive.

Clasificare

▪ Forme clinice:

– acute

– cronice

- Forme anatomo-clinice

După gradul de proliferare şi alterare a epiteliului şi corionului se descriu următoarele forme:

- eritematoasă – interesează, de obicei, numai stratul epitelial, la nivelul căruia există edem şi infiltrat inflamator, iar din punct de vedere clinic se traduce prin congestia mucoasei;
- granuloasă – se manifestă prin îngroşarea epiteliului, cu hipertrofia papilelor, ceea ce determină aspectul granular, acoperit pe alocuri de proliferări epiteliale;
- ulceroasă - se traduce prin existența unor multiple ulcerații, ale mucoasei vaginale superficiale, de dimensiuni mici, cu margini precise;
- atrofică – este reprezentată de atrofierea mucoasei, care este palidă şi cu mici peteşii hemoragice la care se asociază scleroza submucoasei;
- papilomatoasă – rezultă din îngroşarea granulară, rugoasă, a pereților vaginali, care prezintă din loc în loc neoformații vegetante; traduce evoluția cronică a procesului inflamator.

Diagnosticul se realizează prin:

1. anamneză, care identifica factorii favorizanţi şi simptomele vulvare (arsură sau iritație, prurit, miros neplăcut), leucoreea (cu caracteristicele furnizate de aspect, culoare, vâscozitate, miros), dispareunia, eventualele simptome urinare;
2. examenul fizic include: inspecţia organelor genitale externe şi a regiunilor inghinale, examenul vaginal cu valvele (ocazie cu care se fac prelevări din secreția vaginală şi cervicală pentru examenele de laborator);
3. examene de laborator: pH-ul secreţiei, examenul microscopic, urmat de cultură şi antibiogramă, frotiul citodiagnostic, uneori investigații serologice şi imunologice.

Vulvovaginita micotică

Etiologie

Factorii determinanti: Candida albicans cel mai frecvent, microorganism prezent în mod normal în intestinul terminal şi regiunea perianală, mai rar Toluropsis glabrata si Candida tropicalis. Se apreciază că fiecare a cincea femeie prezintă o micoză vaginală, latentă sau activă, iar la gravide incidența creşte progresiv cu vârsta sarcinii, fiind de 50-60% în ultimul trimestru. Transmiterea pe cale sexuală poate fi numai uneori recunoscută.

Factorii favorizanţi

- sarcina, prin creşterea încărcării glicogenice în straturile intermediare ale epiteliului vaginal şi lipsa diferenţierii superficiale, consecinţe ale predominenţei progesteronice;
- medicamente precum: antibioticele cu spectrul larg (prin distrugerea lactobacilului Doderlein), contraceptivele orale combinate (printr-un mecanism asemănător celului din timpul sarcinii), tratamentele cu steroizi, imunosupresoare, citostatice, antiparazitare, metronidazol,
- lenjeria intimă din materiale sintetice;
- boli generale anergizante: diabet, SIDA (scăderea capacităţii de apărare a organismului);
- radioterapie (prin alterarea mecanismelor imune de apărare ale gazdei);
- malnutriţia, bolile carenţiale, caşectizante şi endocrine, cum ar fi: leucemiile, anemiile cronice feriprive, hipoti-roidismul, boala Addison.

Diagnostic

Simptomele sunt reprezentate de prurit vulvar asociat cu secretie vaginala patologica al carei aspect este grunjos. Consistenţa secreţiei poate fi apoasă sau intens omogenă. Pot fi prezente durerea vaginală, dispareunia, senzaţia de arsură vulvară şi iritatie. Disuria externă apare atunci când emisia de urină determină contactul epiteliului inflamat vestibular şi vulvar cu urină.

Examinarea evidenţiază prezenţa eritemului şi edemului la nivelul suprafeţei labiale şi vulvare, eritemul mucoasei vaginale cu leucoreea caracteristică, albiciosă, grunjoasă, inodoră aderendă. Simptomatologia poate prezenta atenuări şi reveniri legate de menstruaţie şi sarcină.

Diagnosticul de laborator se stabileşte pe baza următoarelor:

- ph vaginal (4,5-5);
- examenul microscopic sau culturile (mediul Sabouraud) evidenţiază prezenţa sporilor şi filamentelor miceliene.

Tratament

Respectarea următoarelor principii terapeutice este obligatorie:

- tratamentul partenerului este necesar dacă prezintă simptomatologie de balanita sau la persoanele circumcise
- tratamentului rezervorului digestiv şi urinar (pe cale generală);
- tratamentul corect al recidivelor.

Tratamentul este local cu ovule, respectiv creionaşe vaginale sau unguente şi general. Pricipalele clase de medicamente utilizate sunt:

– Derivaţi de antibiotice polienice: Nistatin (Stamicin, Micostatin) 500000 U.I., ovule de 2 ori pe zi 10 zile, precedate de irigaţie vaginală cu soluție bicarbonatată 10‰, Amfotericina B, Pinaricina, Candidicina; antibioticele polienice acționează asupra sediilor sterolice ale membranei celulor fungice, modificând permeabilitatea acestora;

– Derivați de imidazol: Clotrimazol (Canesten, Gynocanesten), Miconazol (Gynozol) sub formă de tablete vaginale, ovule sau creme, aplicate după scheme terapeutice diferite, cu durata de 10 – 14 zile sau 3-6 zile; Fluconazol (Diflucan) 1 tabletă 150 mg – oral, doză unică, Ketoconazol (Nizoral) 200mg / zi, 5 zile; Econazol;

– Alte preparate: Natamicina (Pimafucin); Izoconazol (Gyno-Travogen)

– Betadine, acid boric, violet de gențiană, glicerină boraxată soluție 15 – 20 % - pot fi aplicate sub formă de badijonaj sau capsule vaginale.

Candidoza recurentă este definită prin apariția a minim 4 infecții pe an. Tratamentul acesteia este mai îndelungat. Ca profilaxie a infecțiilor recurente se recomandă consumul de iaurt ce conține *Lactobacillus acidophilus*.

Vulvovaginita trichomoniazică

Etiologie

Este determinată de Trichomonas vaginalis, parazit flagelat care poate infecta, de asemenea, uretra, glandele Bartholin şi Skene, rectul, endocolul. Determina 25% din infectiile vaginale. Este un protozoar anaerob cu transmitere sexuală, foarte larg răspândită. Rata de transmitere este mare. 70% dintre barbati contracteaza boala de la femeia infectata dupa o singura expunere.

Diagnostic

Anamneza depistează factorii favorizanți.

S*imptomele* pe care bolnava le acuză sunt: în infecția acută prurit intens, arsuri vulvare, dispareunie şi disurie explicată de uretrita asociată.

Inspecția vulvei șsi examenul vaginal cu valve evidențiază în formele acute leucorea caracteristică: galben-verziue, aerată, cu miros fetid, abundentă; mucoasa vulvară şi vaginală este congenstionată, edematiată şi cu infiltrații papilare, în special în fundul de sac vaginal posterior, iar în prezența unei secreții abundente inflamația cuprinde şi labiile mari, perineul şi tegumentele adiacente; congestia colului, care este acoperit cu depozit mucopurulent şi sângerează cu uşurință la aplicarea valvelor.

În formele cronice, există doar leucoree apoasă, cenuşie, aerată, fetidă, mai abundentă pre- şi mai ales post- menstrual.

Examenul colposcopic constată aspecte de colpită difuză sau, mai rar, colpită în focare.

Diagnosticul de laborator

- ph vaginal este alcalin 5-7;
- examenul microscopic este sugestiv, evidențiind parazitul mobil;
- culturile (mediul Diamond sau Kupferberg) identifică parazitul cu o mare sensibilitate în infecțiile cronice cu germeni rari și permit controlul vindecărilor.
- este posibil şi pe frotiul recoltat pentru testul Babes Papanicolau
- noi metode de diagnostic utilizând Ac monoclonali, latex aglutinarea, testul PCR (polymerase chain reaction) au fost introduse
- sedimentul urinar poate fi examinat microscopic sau cultivat pentru evidenţierea parazitului în special la bărbaţi.

Tratamenul trebuie să respecte următoarele cerinţe:

- se aplică ambilor parteneri;
- la femeie este general şi local.
- deseori, infecția trichomoniazică este asociată cu alți germeni (streptococi, stafilococi etc.) sau cu micoze, ceea ce impune un tratament asociat.

Tratamentul general se face cu derivaţi de 5-nitroimidazol, care includ:

- Metronidazol (Flagyl) 1 tb = 250 mg ori 3 / zi – 7-10 zile, sau 2g în doză unică (i.v. în cazurile rezistente);
- Tinidazol (Fasigyn) 2g în priză unică;
- Mimerazol, Ornidazol.
- Tenonitrozolum (Atrican) 250mg 2 tb pe zi 4zile

Alte preparate: -nifuratelum(Macmiror) 4 cp pe zi 10 zile și ovule, util în infecțiile asociate

Tratamentul local:

- Ovule
  - Metronidazol tablete vaginale a 500mg, 1 tabletă /zi, 7-10 zile;
  - Tricomicon (Metronidazol + Cloramfenicol + Miconazol) 1-2 ovule / zi, 7-14 zile, deosebit de util în infecţiile asociate.

Efectele secundare sunt neutropenia reversibilă şi posibila teratogenitate, fapt ce constituie o contraindicaţie pentru utilizarea în timpul sarcinii.

Vaginoza bacteriană (vaginita „nespecifică" cu Gardnerella vaginalis

Definiție. Etiologie.

Alterare a florei bacteriene vaginale normale, având ca rezultat pierderea lactobacililor şi creşterea în exces a bacteriilor predominant anaerobe. Bacteriile anaerobe se găsesc în proporție de sub 1% în flora vaginală normală. Astfel la femeile cu vaginoza bacteriană concentrația de anaerobi ca şi Garderella Vaginalis, Bacteroides sp, Peptostreptococcus sp, Mobyluncus sp, Mycoplasma hominis este de 100 pana la 1000 ori mai mare. Dintre aceste bacterii Gardnerella vaginalis a fost izolată în procent de până la 98%. Aceasta parazitează suprafața celulelor pavimentoase descuamate, la care se ataşează. Este o boală cu trasmitere sexuală. Partenerii sexuali multipli, prin aportul de noi surse de germeni constituie un factor important de declansare. La femeile în plină activitate genitală incidența este de 10-15% .

Diagnostic

Anamneza depisteaza factorii favorizanti.

Examenul vaginal cu valve:

Leucoree alb-cenuşie, omogenă, uşor aerată, cu miros fetid şi aderentă uniform la pereții vaginului. Mucoasa vaginala nu prezinta eritem.

Diagnosticul de laborator

- ph vaginal 5-5,5;
- Testul pe lamă, cu KOH 10% (testul whiff - al mirosului) al secreției vaginale determină degajarea unui miros specific, fetid, de peste alterat, asemanator celui produs de amine, care adus la denumirea de vaginoză aminică;
- Examenul microscopic in urma colorarii Gram a secretiei vaginale evidențiază putine leucocite si lactobacili, si elementul caracteristic: celulele „clue" care sunt celule epiteliale descuamate cu bacterii atasate pe membrana celulara;
- Culturile, care sunt uneori necesare, se fac pe mediul Casman.

Tratamentul este obligatoriu pentru ambii parteneri

Tratamentul general

- Ampicilină, Tetraciclină administrate oral, 2g/zi, 7 zile;
- Metronidazol 2 ori 500mg /zi, 7 zile;
- Cefalexim 4 ori 500 mg / zi, 7 zile;

- Doxiciclină 100mg / zi, 10 zile.

Tratamentul local

- Creme vaginale cu olfonamidă, de 2 ori pe zi, 15 zile, sau oxitetraciclină (teramicină) tablete vaginale, 10 zile.

Vulvovaginita atrofică

Definiţie. Etiologie

Hormonii estrogeni au un rol important în menţinerea echilibrului vaginal normal. Astfel, prin scăderea nivelului estrogenilor circulanţi la femeile în postmenopauză, ovariectomizate sau care alăptează apar modificări atrofice ale ţesuturilor vulvo-vaginale, constând în subţierea progresivă a mucoasei vaginale, care determina scaderea capacităţii de apărare împotriva agenţilor infecţioşi.

Diagnostic

Anamneza depistează factorii favorizanţi.

Simptomatologia este reprezentată de: leucoree apoasă, prurit, arsuri, durere locală, dispareunie cu sângerare postcoitală.

Diagnosticul clinic se stabileşte pe baza următoarelor aspecte:

- mucoasa vaginală subţire, friabila cu puncte hemoragice;
- tendinţă la atrofie genitală cu disparitia pliurilor vaginale normale

Diagnosticul paraclinic:

- ph vaginal alcalin (prin absenţa glicogenului, aflat sub directa influenţă a nivelului de estrogeni);
- examenul microscopic al secreţiilor vaginale evidenţiază predominanţa celulelor epiteliale parabazale şi creşterea numărului de leucocite

Tratamentul local este de preferat şi constă în ovule sau creme cu estrogeni (Colpotrophine, Ovestin etc.), aplicaţie zilnică 1-2 saptamani. Apoi se recomandă doza de întreţinere, constând în 1-3 aplicaţii / săptămână.

Bartholinita

Definiție

Este infecția glandelor Bartholin cu germeni piogeni (colibacilul, gonococul, sptreptococul, stafilococii pategeni și enterococul) ascensionați prin canalul excretor al glandei. Infecția este caracteristică femeii adulte.

Diagnostic

Simptomatologia este diferită în raport cu cele două forme clinice.

În *formă acută* starea generală a pacientei este ușor alterată, cu febră și prezintă ca simptomatologie caracteristica: durere vie vulvo-perineală, jenă la mers.

Examenul clinic evidențiază o formațiune tumorală, de dimensiuni variabile, în treimea posterioară a labiei mari, cu tegumente roșii, edemațiate. Uneori se observă orificiul de fistulizare spontană, prin care se exteriorizeză puroi. Frecvent se însoțește de adenopatie inghinală.

În *forma cronică* se constată, cel mai adesea, prezența unei formațiuni chistice sau a unei pseudo-tumori de dimensiuni variabile, dură, mobilă pe planurile adiacente, sau fixă, nedureroasă, având aceeași localizare.

Tratament

În formele acute nesupurate se recomandă antibiotice pe cale generală, repaus, prișnițe reci cu antiseptic.

În formele supurate, se practică incizia pe fața internă a labiei mari, cu debridare și drenaj.

În formale cronice sau recidivante se indică extirparea glandei.

Cervicita

Definiție

Este inflamația mucoasei si submucoasei colului uterin. Cervicitele prezintă o importanță deosebită în practica gine-cologică, deoarece colul uterin este cel mai important rezervor pentru agenții patogeni, în special ai bolilor cu transmitere sexuală, dar și pentru alți germeni patogeni sau potențial patogeni, aerobi și anaerobi.

Este pe lângă vaginite una din cele mai frecvente afecțiuni ginecologice întâlnindu-se la mai mult de 50% din totalitatea femeilor în cursul vieții.

Clasificare

- *topografică*
  - exocervicita (inflamaţia exocolului)
  - endocervicita (inflamaţia endocolului)
  - metrita cervicală (inflamaţia ambelor porţiuni ale colului, întâlnită în patologia obsteticală);
- *clinică*: cervicita acută, care coexistă cu vaginita, practic în toate cazurile, şi cervicita cronică. Multe infecţii cervicale prezintă o formă atenuată de la început, sunt asimptomatice sau paucisimptomatice, bolnavele ignorând prezenţa lor;
- *etiologică*: în cazul exocervicitei, agenţii patogeni care afectează epiteliul pavimentos nekeratinizat al exocolului sunt aceeaşi cu cei care determină şi infecţiile vulvo-vaginale, adică Trichomonas, Candida, Gardnerella vaginalis; în cazul endocervicitei, colonizarea epiteliului cilindric al canalului endocervical se produce cu Chlamydia şi gonococ. Sunt descrise şi cervicite specifice (tuberculoasă, luetică, actinomicoză); exista si asa numitele cervicite neinfectioase determinate de traumatism local, radiatii si malignitate;
- *anatomo-clinică*: eritematoasă, catarală, purulentă, fibrinoasă, ulcero-necrotică, membranoasă, gangrenoasă, hipertrofică, atrofică, granulo-chistică etc.; oricare din aceste forme putând fi difuză sau în focar;
- *după circumstanţele apariţiei*: comune şi puerperale.

Factorii favorizanţi sunt numeroşi şi de multe ori asociaţi:

- raportul sexual, prin traumatismul local care lezează mucoasa cervicală şi pH-ul lichidului spermatic, care modifică capacitatea de apărare a barierei biologice reprezentată de glera endocervicală; în plus spermatozoizii joacă un rol de transport pentru gonococ, colibacil şi alţi germeni prin glera endocervicală permisivă; aceasta explică riscul crescut de infecţie cu gonococ sau Chlamydia la adolescente, faţă de femeia adultă;
- menstruaţia favorizează infecţiile cervicale şi ascendente datorită denudării endometrului, stagnării sângelui menstrual şi prin refluxul utero-tubar al sângelui menstrual;
- DIU creşte riscul de endocervicită şi PID datorită menstruaţiilor prelungite, stagnării sângelui în uter, sânge-rărilor intermenstruale şi alterării florei normale a vaginului;
- manevre diagnostice si terapeutice (dilataţiile canalului cervical, chiuretajul endocervical, instilaţiile şi insuflaţiile utero-tubare diagnostice şi terapeutice, histerosal-pingografia, histeroscopia etc.);
- avortul empiric;
- ruptura colului uterin în timpul nasterii;

- prolapsul colului prin iritație mecanică, stază venoasă şi limfatică;
- procesele maligne

Cervicita acută

Diagnostic

Simptomatologie. Este o situație rară. Leucoreea este constant prezentă, cu aspect variabil în funcție de agentul patogen implicat, dar în general este muco-purulenta, de culoare galbenă sau verzuie, uneori sanguinolentă; se însoțește de fenomene iritative vulvo-vaginale reprezentate de usturime şi prurit, disurie, dispareunie, arsură.

Examen vaginal cu valvele. Colul este edematiat, congestionat, de culoare roşie-violacee. Uneori, exocolul prezintă mici zone congestive granulare sau confluente, alteori mici eroziuni bine delimitate. În inflamațiile cu anaerobi, la edem se adaugă aspectul violaceu închis sau cărămiziu, friabilitatea. Când infecția este cantonată la endocervix se observă scurgeri endocervicale muco-purulente sau franc purulente.

Cervicita cronică

Diagnostic

Simptomul principal este leucoreea in cantitate mai mica, variabilă, uneori cu debacluri intermitente, după trauma-tisme cervicale. În formele erozive poate fi intermitent sanguinolentă. Durerea are un caracter surd, fiind accentuată de ortostatismul prelungit, eforturi, contact sexual şi menstruație. Multe cervicite cronice sunt asimptomatice.

Examenul vaginal cu valve

– în exocervicita cronică, colul prezintă congestie cu margini precise sau zone erozive sau papilare acoperite cu mucus tulbure; alteori aspectul este de col hipertrofic, deformat de prezența glandelor obstruate şi acoperite de epiteliul pavimentos remaniat, de culoare gălbuie (ouă Naboth), cu vasele vizibile;

– în endocervicita cronică, se observă o gleră tulbure, mucopurulentă sau franc purulentă, care se exteriorizează prin orificiul colulului sau apare la exprimarea colului cu valvele.

Formele anatomo-clinice

- eritematoasă – aspecte de ectopie şi remaniere, însoţite de congestie;
- erozivă (ulcerată) – ulceraţie centrată de orificiul extern al colului, cu margini regulate, acopite de secreţii;
- granulară (lenticulară) – zone papilare sau un fond cu granulaţii;
- ulcero-vegetantă – formaţiunile nu au duritatea, friabilitatea şi nici sângerarea caracteristice neoplasmului de col;
- glandulo-chistică – ouă Naboth multiple, care deformează aspectul colului;
- cronică (scleroasă) – epiteliul atrofic, palid, cu zone ulcerate; se manifestă după menopauuză.

Diagnosticul paraclinic

– examenul cito-bacteriologic, însoţit de cultură şi antibiogramă, pentru identificarea agentului patogen şi a sensibilităţii sale la antibiotice;

– frotiul citodiagnostic Babeş-Papanicolau, pentru decelarea eventualelor leziuni maligne coexistente; în cazul infecţiei virale cu papilomavirusuri, FCD poate evidenţia rezenţa celulelor Koilocitare;

– testul Hinselmann – badijonarea colului cu acid acetic glacial 3‰ coagulează mucusul şi, prin deshidratare, evidenţiază mai bine diversele aspecte colposcopice;

– testul Lahm-Schiller – badijonarea colului cu soluţie Lugol diferenţiază epiteliile bogate în glicogen (care se colorează în brun) de cele anormale (care nu se colorează sau se colorează slab);

– colposcopia, metodă introdusă de Hinselmann în 1924, este un examen deosebit de important în diferenţierea inflamţiilor de leziunile distrofice şi mai ales de cele displazice ale colului uterin. Constă în vizualizarea exocervixului, cu o lupă binoculară, ce măreşte imaginea de 8-20 ori, şi facilitează prelevarea biopsiilor.

Tehnica examenului colposcopic presupune:

- expunerea colului cu un speculum vaginal, badijonarea cu acid acetic, examenul colposcopic, badijonarea cu soluţie Lugol, reexaminarea şi prelevarea biopsiilor pentru examenul histopatologic;
- biopsia dirijată colposcopic, care are importanţă maximă în diferenţierea leziunilor benigne de cele maligne;
- alte investigaţii specifice includ metode speciale ce analizează probe endocervicale prin tehnici imunologice (Elisa, anticorpi monoclonali fluorescenţi etc.);
- determinarea numărului de leucocite, VSH-ului şi proteinei C-reactive au o valoare diagnostică redusă.

Diagnosticul diferențial

– leucoreea trebuie diferentiata de mucusul cervical, o secreție fiziologică, mai abundentă în perioada ovulației, o secreție clară cu rare leucocite prezente la examinarea microscopică

– inflamațiile specifice: TBC, sifilisul primar, secundar, terțiar (ulcerate), şancrul moale, limfogranulomatoza inghinală;

– displaziile cervicale, reprezentate de aspecte colpos-copice precum: zona roşie necaracteristică, leucoplazia, baza de leucoplazie, mozaicul;

– cancerul de col;

– endometrioza colului.

Evoluție şi complicații

Infecția cervicală, chiar asimptomatică, poate difuza pe cale canaliculară ascendentă la endometru şi apoi spre trompe, producând salpingite, ale căror sechele sunt algiile pelvine, infertilitatea şi sarcina ectopică (gonococ, Chlamydia). Difuziunea de la col, pe cale limfatică, produce parametrite (Mycoplasma). Infecțiile cervicale virale cu papilomavirusuri şi virusurile herpetice inițiază şi promovează neoplaziile cervicale.

Tratament

- *Profilactic* –igiena corectă genitală şi sexuală, evitarea traumatismelor colului uterin, tratamentul corect al infecțiilor vulvo-vaginale şi prezentarea la examenul ginecologic periodic, care poate depista situațiile asimptomatice.

- *Curativ* – are la bază următoarele principii:

- tratarea ambilor parteneri, în cazul agenților cu transmitere sexuală;
- tratamentul pe cale generală: în cervicita acută, se va administra antibioticul conform antibiogramei. În cazul recidivelor sau al pluralității agenților etiopatogenici se recomandă asocierile de antibiotice.

În cervicita cronică, antibioterapia pe cale generală vizează atât sterilizarea focarelor restante, cât şi tratamentul leziunilor asociate (uterine, anexiale, parametriale);

- Tratamentul local: constă în administrarea de ovule conținând antibiotice, în funcție de antibiogramă, obligatoriu un antimicotic, vitamine (A, E), cortizon şi estrogeni (în cazul leziunilor apărute la meno-pauză), care să faciliteze procesele de epitelizare şi vizează stingerea fenomenelor inflamtorii din focar şi pregătirea colului pentru cauterizare.

Cauterizarea leziunilor se poate efectua prin: *electro-cauterizare* (cu electrocauterul sau diatermocauterul), care produce o coagulare electrică a ţesuturilor, prin *crioterapie* sau prin *vaporizare cu laser*. Ultima este metoda cea mai modernă şi de preferat, deoarece este rapidă, precisă, foarte eficace şi are avantajul că nu provoacă durere şi nici hemoragie.

Principiul metodei constă în distrugerea completă a ţesuturilor epiteliate afectate şi a 2-4 mm dincolo de marginile leziuni, în epiteliul normal. Ulterior, acesta va tapeta, prin progresiune centripetă, zona denudată până la nivelul joncţiunii cilindroscvamoase. Momentul aplicării acestui tip de tratament este cel al primelor zile după terminarea menstruaţiei. După intervenţie, sunt interzise contactul sexual şi irigaţiile vaginale timp de 6 săptămâni. Controlul vindecării se face la 6 săptămâni, perioadă de timp în care se produce căderea escarei (la 5-7 zile) şi reepitelizarea. Constraindicaţiile metodei sunt reprezentate de infecţiile genitale acute şi sarcina. Complicaţiile pot fi hemoragia (la căderea escarei) şi reactivarea bolii inflamatorii pelvine, atunci când nu au fost respectate contraindicaţiile şi tehnica.

Conizaţia sau amputaţia colului sunt metode chirurgicale aplicabile în cervicitele hipertrofice, ulcero-vegetante sau în displazii. Aceste tehnici cunosc actualmente o reducere drastică a indicaţiilor, datorită dezvoltării tehnicelor menţionate anterior, precum şi datorită complicaţiilor precoce şi tardive care pot surveni.

Formele clinice

Cervicita cu trichomonas vaginalis şi cervicita candidozică

Coexistă cu vulvovaginitele de aceeaşi etiologie, reprezintă 20-25% din totalitatea infecţiilor cervico-vaginale. simptomatologia, diagnosticul şi tratamentul sunt simialre celor descrise la vaginitele cu care coexistă.

Cervicica gonococică

Agentul etiologic este Neisseria gonorrhoeae, diplococ gram negativ cu dezvoltare intracelulara. Cea mai frecventă localizare a infecţiei gonococice la femeia adultă este cea endocervicală (la suprafaţa epiteliului cilindric al endocolului), interesând uneori şi uretra, glandele Skene şi Bartholin. Transmiterea se face prin contact sexual neprotejat.

Diagnostic clinic

Cel putin 50% din femeile infectate sunt asimptomatice.

În *formele acute*, se observă leucoreea verzuie, abundentă, disuria, tenesmele rectale, uneori simptomele bolii inflamatorii pelvine (dureri abdominale, febră, fenomene digestive etc.). În *formele cronice*, afecțiunea este pauci-simptomatică și poate determina doar leucoree și disurie moderată. Local, se constată congestie, edem și friabilitate ale mucoasei exocervicale în zonele de ectopie sau ectropion; din canalul cervical se exteriorizeză secreția purulentă, verzuie, abundentă.

Diagnostic paraclinic

– ph vaginal alcalin 7,2-7,6;

– colorația Gram a frotiurilor din secreția cervicală are o rată mare de rezultate fals negative;

– examenul bacteriologic al secreției din endocol (mediul Thayer-Martin);

– metode precum ELISA (enzyme immunoassay), PCR (polymerase chain reaction) si LCR (ligase chain reaction) încep să înlocuiască diagnosticul prin cultură.

Tratamentul

În formele acute, se indică penicilinele, cefalosporinele, kanamicina sau tetraciclinele, asociate cu inhibitorii de betalactamaze (sulbactam, acid clavulanic).

În formele necomplicate se pot administra în doză unică: Ceftriaxona 125 mg im, sao po Ciprofloxacin 500 mg, Ofloxacin 400 mg, Cefixime 400 mg.

În formele cronice se folosesc asocieri Ampicilină plus Kanamicină 1,5g ori 4/zi, 4 zile, apoi 0,5g ori 4/zi, 7-10 zile sau Vibramicină 0,100g ori 2/zi, 7 zile. Se asociază tratamanet antimicotic local. Tratarea partenerului este obligatorie. După sterilizarea focarului se pot efectua electrocauterizarea, criocau-terizarea sau cauterizarea cu laser pentru a distruge criptele glandulare, care sunt surse de recidivă.

Cervicita cu *chlamydia trachomatis*

Este o boală cu transmitere sexuală al cărei agent patogen este o bacterie de dimensiuni mari, cu parazitism obligatoriu intracelular, datorită incapacității sale de a produce ATP. Infectează aceleași țesuturi și produce aceleasi simptome și boli ca și gonococul, cu care se asociază frecvent. La femeie, localizarea cervicală este cea mai frecventă.

Diagnostic clinic

Frecvent, infecţia este asimptomatică.

Pacientele pot prezenta o leucoree galben verzuie mucopurulenta şi sângerări post coitale. Examenul local furnizează date asemănătoare celor din infecţia gonococică, dar mai atenuate.

Diagnosticul de laborator

- examenul bacteriologic al secreţiei din endocol, (mediul McCoy sau HeLa 229);
- testul de imunofluorescenţă directă (anticorpi monoclonari fluorescenţi);
- teste ADN utilizand LCR sau PCR;
- un specimen adecvat pentru cultura se recolteaza prin stergerea prin rotatie timp de 15- 20 secunde a endocer-vixului cu un tampon sintetic pentru a obţine celule epiteliale.

Evoluţie şi complicaţii

De la endocol, infecţia poate difuza ascendent, pe cale canaliculară la endometru şi trompe (producând salpingite şi ulterior infertilitate sau sarcină ectopică) sau în peritoneu (determinând perihepatita – sindromul Fitz-Hugh-Curtis). În timpul sarcinii poate determina avort, naştere prematură, ruptura spontană a menbramelor şi corioamniotită, iar post-partum, endometrită, conjunctivită şi pneumonie la nou-născut. Unii autori consideră că infecţia cu chlamydia este implicată în geneza neoplaziei cervicale intraepiteliale.

Tratamentul de elecţie se face cu Doxiciclină 100mg de 2 ori/zi, Tetraciclină 2g /zi sau sulfoxazol 7-10 zile; Eritromicina 500 mg la 6 ore, Ofloxacină 300 mg de 2 ori/ zi, Levofloxacină 500 mg o dată pe zi 7 zile; Azytromicină 1g po doza unica. Se asociază tratamentul local cu antimicotice. Gravidele infectate se tratează cu Amoxicilină de 3 ori pe zi 7 zile, Clindamicină 300 mg po 7 zile, Eritromicină sau Azitromicină.Tratamentul partenerului este obligatoriu.

Cervicita herpetică cu Herpes virus simplex 2 (HSV-2)

Infecţia cu HSV-2, agentul patogen predominat în afectările genitale, este o boală transmisă sexual.. Prezintă neurotropism cu implicarea nervilor senzitivi şi latentă în rădăcinile nervoase. Astfel, după infecţia primară, virusul rămâne cantonat în ganglionii pelvini. În urma apariţiei unui factor declansator (imunosupresia) se reactivează. La gravidă, pasajul fătului prin canal cervical cu leziuni prezintă riscul de infecții grave la nou născut (meningita, encefalita, hepatita, CID). Infecția cu HSV-2 este implicată în oncogeneza neoplaziei cervicale.

Diagnostic clinic

Simptome. Boala debutează după o perioadă de incubație în medie de 6-8 zile, cu arsuri şi parestezii vulvare care preced apariția *leziunilor primare.* Acestea evoluează tipic timp de 14-21 zile de la papule, la vezicule, pustule şi mici ulcerații cu tendință la confluare, acoperite de cruste localizate la nivelul vulvei, plicilor genito-crurale, vaginului şi colului. Leziunile pot fi însoțite de dureri vulvare, dispareunie, leucoree muco-purulentă, disurie severă, retenție de urină, mialgii generalizate, febră, adenopatie inghinală bilaterală dureroasă. *Leziunile recurente* (recidivele) sunt mai puțin severe decât infecția primara şi se produc îin prezența unui factor declanşator precum: stres, ascensiuni febrile, menstruații, iradieri solare sau în perioada menstruală. Durează mai puțin (7 – 10 zile) decât infecția primară şi reprezintă o reactivare a virusului latent şi nu o reinfecție.

Examenul local evidențiază vezicule, ulcerații multiple, edem si adenopatie inghinala. Rareori leziunile sunt extinse, ulceronecrotice, friabile, sângerânde, situație care impune diferențierea de neoplasmul colului. Diagnosticul este facilitat de prezența simultană a leziunilor cervicale şi vulvare.

Diagnostic de laborator

- culturile obținute din lichidul veziculelor, conținutul endocolului şi din produsul prelevat de la marginile eroziunilor exocervicale identifică virusul;
- examenul citologic al secreției vaginale evidențiză prezența celulelor epiteliale multinucleate, cu incluziuni intranucleare (agregate de particule virale).

Tratament

Se administrează Aciclovir (Zovirax) 200 mg po de 5 ori / zi, Famcyclovir 250 mg de 3 ori / zi 7 – 10 zile; Valacyclovir 1g de 2 ori / zi 10 zile, sau Rodilemid, o fiolă pe zi, 8-10 zile, care ameliorează durata şi intensitatea fenomenelor acute.

Cervicitele cu virusul papilomatozei umane (HPV – human papillomavirus)

HPV reprezintă agentul patogen pentru o varietate de leziuni cutaneo-mucoase genitale de tipul condiloamelor. Principala cale de transmitere este contactul sexual (riscul contaminării este de 60-85%) HPV patrunzand prin zone de tesut (tegument sau mucoasa) inflamate, macerate sau abraziuni microscopice. Infectarea se poate produce şi în timpul naşterii (mamă-făt). Perioada de incubaţie variază de la 3 săptămâni la 2 ani, fiind în medie de 3 luni.

Leziunile provocate de HPV au fost asociate cu riscul crescut de apariţie a neoplaziilor preinvazive şi invazive ale tractului genital inferior (col, vagin, vulvă), tipurile 16 şi 18 fiind considerate oncovirusuri cu risc înalt. Există asocieri ale infecţiei HPV cu HVS-2, care ar putea potenţa oncogenele celulare.

Spre deosebire de condiloamele vulvare, la nivelul colului uterin infecţia cu HPV produce o leziune plată (Condiloma planum), uneori cu dezvoltare exofitică spre criptele glandulare (condilom inversat) sau metaplazie atipică imatură.

Diagnosticul clinic

Deseori condiloamele sunt asimptomatice sau pacienta acuza durere, prurit. Se bazează pe constatarea vegetaţiilor vulvare, vaginale, anorectale (Condiloma acuminatum), adesea multifocale şi, uneori, pe prezenţa leziunilor displazice la nivelul colului.

Diagnosticul de laborator

- frotiul citodiagnostic Papanicolau poate evidenţia prezenţa Koilocitelor, celule mari, cu nucleu hipercromatic, cu halou perinuclear caracteristic şi cavitate citoplasmatică largă şi vacuolată;
- colposcopia, foarte utilă în detectarea leziunilor latente sau a displaziilor asociate, poate evidenţia, după badijonarea cu acid acetic, leziuni plate, mici şi albiciose; eamenul histologic al acestora relevă koilocitoză, acantoză şi atipi nucleare variabile;
- biopsia condiloamelor vizibile, urmate de examen histopatologic;
- tehnicile de hibridizare ADN sunt utilizate atât pentru detectarea HPV, cât şi pentru stabilirea tipului viral.

Tratament

Condilomatoza cervicala se tratează prin crioterapie, electrocauterizare, vaporizare cu laser, LEEP (Loop electrosurgical excision), spre deosebire de cea vulvara si vaginala in care predomina aplicatiile cu creme antimitotice si stimulatoare a imunitatii.

Infecțiile înalte

Boala inflamatorie pelvină (BIP)

Definiție

Boala inflamatorie pelvină reprezintă un termen general folosit pentru descrierea inflamațiilor cauzate de infecția înaltă a tractului genital. Cuprinde în primul rând infecția trompelor (salpingita), cea mai caracteristică şi comună componentă a BIP, dar poate afecta şi endometrul (emdometrita), pereții uterului (miometrita), ovarele (ovarita), sau ambele, trompă-ovar (anexita), seroasa uterină şi ligamentul larg (parametrita) porțiuni ale peritoneului parietal pelvin (pelvi-peritonita), țesutului celular subperitoneal (celulita pelvină).

Noțiuni generale

În ultimele 2 decenii s-a constatat o creştere a incidenței BIP datorită răspândirii bolilor cu transmitere sexuală prin folosirea altor metode contraceptive decât cele de bariera (de (DIU).

Este una dintre cele mai frecvente forme de infecție la femeile tinere;

Diagnosticul clinic pozitiv este dificil, deoarece simptomatologia este nespecifică şi variază de la un caz la caz, afecțiunea fiind uneori aproape asimtomatică;

DIU creşte riscul de BIP prin facilitarea instalării unei endometrite cronice;

Metodele de barieră – spermicidele, protejează, fiind şi bactericide;

Contraceptivele orale combinate oferă un grad de protecție prin efectele produse:

- menstruatii de scurtă durată;
- atrofia endometrului;
- modificările induse de progestagenul din compoziția acestora mucusului cervical, având ca rezultat diminuarea pătrunderii bacteriilor

Clasificare

- topografică (anatomică)
- după evoluţia clinică
  - acută – se referă mai ales la infecţiile anexiale şi sechelele acestora (distrugerea arhitecturii şi funcţiei tubare şi aderenţele pelvine);
  - cronică – include entităţile de tip (hidrosalpinx, infertilitate - obstructie tubara, aderenţe şi algii pelvine) tuberculoză genitală şi actinomicoză;
- după momentul infecţiei
  - puerperale
  - comune

Etiologie

Majoritatea cazurilor de BIP sunt cauzate de:

- agenţi ai bolilor cu transmitere sexuală – gonococ şi Chlamydia;
- agenţi patogeni ai căilor respiratorii: Haemophilius influenzae, streptococ grup A, pneumococ;
- bacterii endogene aerobe: E. coli, Proteus, Klebsiella;
- bacterii endogene anaerobe: Peptostreptococus, Gardnerella vaginalis.
- studiul prevalenţei agenţilor patogeni arată următoarele:
  - 1/3 din cazuri – gonococul;
  - 1/3 din cazuri . gonococul + floră aerobă şi anaerobă (mixtă);
  - 1/3 din cazuri – numai floră aerobă şi anaerobă.

Factori de risc

- antecedente de BIP;
- parteneri sexuali multipli;
- infecţia cu un microorganism cu transmitere sexuală;
- DIU în momentul inserţiei sau primele 3 săptămâni

Fiziopatologie

BIP este determinată în 99% din cazuri de răspândirea infecţiei din vagin prin canalul cervical. O teorie fiziopatologică explică faptul că N. gonorrhoeae şi C. trachomatis iniţiază procesul inflamator acut, care determină distrugeri tisulare şi astfel permite accesul altor agenţi patogeni dinspre vagin spre pelvis. Astfel BIP este un proces polimicrobian.

Fluxul menstrual facilitează BIP prin eliminarea dopului cervical mucos, a stratului endometrial superficial presupus cu posibile efecte protectoare. Sângele menstrual un bun mediu de cultură pentru bacterii.

Infecția este bilaterală, dar şi cea unilaterală este posibilă, mai ales în asociere cu DIU. Evoluția infecţiei se produce astfel: din vagin microorganismele ascensionează prin canalul cervical, traversează stratul superficial al endometrului până la nivelul trompelor. Aici produce endosalpingita, inițial cu edem şi apoi cu distrucții ale celulelor luminale, cililor şi pliurilor mucoasei, datorită toxinelor bacteriene. Prin extensie transtubară ce traversează musculara şi apoi seroasa trompelor, sau pe la nivelul fimbriilor pavilionare, agenții patogeni ajung la ovare, parametru şi cavitatea peritoneală.

Ovarita poate fi o inflamație a tesuturilor de la suprafața ovarului, sau uneori cu microabcese în profunziume.

Se instalează ulterior pelviperitonita şi apoi peritonita generalizată, fie prin extensie directă, fie prin diseminare limfatică. Uneori, infecția diseminează ascendent şi determină perihepatita, care se soldează cu formarea de aderențe, ce dau aspectul de „ficat în corzi de vioară", asociate cu dureri în hipocondrul drept (sindromul Fitz-Hugh-Curtis).

BIP netratată, poate induce următoarele complicatii: piosalpinx, hidrosalpinx, obstrucție tubară şi infertilitate, abces tubo-ovarian, aderențe, algii pelvine cronice şi dispareunie, iar în cazul ruperii spontane a abceselor stare septic de şoc.

Factori de protectie :

- protecția oferită de vagin prin calitățile sale (epiteliul gros, aciditate marcată);
- bariera biologică reprezentată de glera cervicală, care, sub influența progesteronului, devine impermeabilă atât pentru spermatozoizi (posibili trasportatori ai unor microbi), cât şi pentru unii germeni (ex.: gonococ);
- prezența în mucusul cervical şi în transsudatul intrauterin, a unor substanțe bactericide şi bacteriostatice (lizozimul şi lactoferina), a inhibitorilor de proteinaze şi a imunoglobulinelor A şi G în titruri superioare celor plasmatice, alături de prezența macrofagelor în glera cervicala și endometru;
- virtualitatea cavității uterine;
- eliminarea ciclică a endometrului şi îndepărtarea eventualelor focare inflamatorii superficiale;
- prezența barierei leucocitare Bumm, reprezentată de densificarea leucocitelor şi macrofagelor spre stratul bazal al endometrului;
- creşterea capacității locale de apărare antimicrobiană prin „vaccinări succesive" datorate florei saprofite şi patogene din căile genitale inferioare.

Forme clinice ale BIP

Endometrita

Definiție

Cantonarea infecției la nivelul mucoasei uterine.

Endometrita este consecința directă a infecțiilor microbiene. Rareori infecția poate fi secundară unei agresiuni prin agenți fizici (DIU, aplicare de radioizotopi) sau chimici (instilare endouterină de substanțe iritante).

Incidența endometritelor este maximă în condiţiile gravido-puerparalității (după avorturi şi naşteri), când alura clinica este foarte zgomotoasă. Endometritele de cauze ginecologice au o simptomatologie mai atenuată, mascată de infecția cervicală sau anexială coexistentă.

Etiologie

Limfocitele şi neutrofilele apar în mod normal în endometru în a doua jumătate a ciclului menstrual; astfel că prezența lor nu constituie în mod necesar o endometrită. În schimb prezența celulelor plasmatice indică un răspuns imun la un antigen bacterian.

Clasificare etiopatogenică:

- endometrita prin agenți patogeni cu transmitere sexuală;
- endometrita de cauze iatrogene;
- endometrita cronică (hipertrofică, atrofică, piometria).

Propagarea infecţiei la endometru se poate produce:

- direct, ca în avortul provocat, cu difuziunea ulterioară spre axene şi peritoneu;
- ascendent, pe cale canaliculară din căile genitale inferioare, favorizată de motilitatea spermatozoizilor şi a Trichomonasului şi de manevrele intrauterine; momentul instalării infecţiei este intra sau imediat postmenstrual, când mecanismele de apărare sunt depăşite;
- descendent, pe cale canaliculară, posibilă dar puțin probabilă; infecţia tuberculoasă diseminează pe cale hematogenă.

Diagnostic clinic

Simptomele clasice sunt: durere abdominală în hipogastru de intensitate variabilă, uneori cu iradiere sacrală, lombara, crurala; dispareunie; sângerarea intermenstruală. Se asociaza cu febra si frisoane in formele acute.

Examenul fizic evidențiază leucoree de aspect variabil, sângerarea, prezența endocervicitei concomitente, uterul moale şi dureros la palpare, sensibilitatea la mobilizarea colului, eventualele semne de salpingită asociată.

Examene de laborator:

- leucocitoza şi creşterea VSH (nu sunt obligatorii); dozarea proteinei C ractive prin metoda imuno-turbimetrica constituie cel mai fidel parametru biologic pentru diagnos-ticul infectiilor pelviene
- examenul bacteriologic prin cultură şi antibiogramă al secreţiei din col;
- examenul bacteriologic al exsudatului endometrial prin culturi sau prin aplicarea diferitelor metode imunologice (Elisa, anticorpi monoclonali fluorescenţi etc.) de identificare a agentului patogen; recoltarea produsului se poate realiza prin: aspirație endometrială transcervicală, biopsie endometrială, sau direct, când canalul cervical este deschis.

Endometrita produsă de agenți patogeni cu transmitere sexuală (gonococ şi Chlamydia)

Tabloul clinic variază de la formele acute la cele cronice. Examenul bacteriologic evidențiază agentul patogen. Serologia sifilisului va fi sistematic practicată, mai ales în cazurile de infecţie gonococică şi va fi repetată 40 zile mai târziu. Serodiagnosticul Chlamydiilor va fi întotdeauna asociat la diagnosticul prin culturi.

Tratamentul este cel descris la endocervicitele cu gonococ şi Chlamydia (cu care coexistă).

Endometrita prin manevre iatrogene

Reprezintă propagarea unei infecții cervicale existente la nivel de endometru în urma unor tehnici diagnostice sau terapeutice invazive: inserția DIU, dilatația canalului cervical, conizației, insuflațiilor sau instilațiilor utero-tubare, histero-salpingografie, histeroscopie şi aplicațiilor locale de izotopi radioactivi. Dintre acestea, cea mai frecvență este cea consecutivă introducerii DIU, cu debut imediat după inserție sau tardiv.

Agenții patogeni întâlniți cel mai frecvent sunt Chlamydia, colibacilii, actinomices şi anaerobii.

Tratamentul constă în:

- administrarea pe cale generală de antibiotice conform antibiogramei efectuate din conținutul cervical şi/sau uterin;
- extragerea DIU după câteva zile de antibioterapie (preferabil la menstruație).

Endometrita cronică

Definiție

Este un proces inflamator cronic care apare ca urmare a unei endometrite acute insuficient tratate sau care reapare prin extensia de la focare salpingiene, cervicite (cea mai frecventa) sau ca urmare a unor tumori sau corpi straini uterini.

Diagnosticul clinic

Multe femei sunt asimptomatice. Simptomatologia clasica include: febră intermitentă; dureri hipogastrice; scurgeri vaginale seropurulente intermitente, sub formă de debacluri; sangerare postcoitala sau menoragie.

Examenul local decelează leucoreea patologică, precum şi uterul uşor mărit de volum, mai moale şi dureros. Uneori, la exprimarea bimanuală a acestuia se elimină o cantitate de puroi sanguinolent.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul clinic dar certitudinea o dau biopsia de endometru si culturile din produsele patologice. Diagnosticul cert este dat de identificarea unei reacții inflamatorii cu monocite şi plasmocite în stroma endometrială.

Histopatologic are trei forme:

a) *Forma hipertrofică.* Se caracterizează printr-un endometru îngroşat, edematiat uneori polipoid, cu infiltrat limfo-plasmocitar caracteristic şi sclero-hialiniazarea stromei. Este mai frecventă la femeile din perioada perimenopauzală şi se asociază adesea cu polipii mucoşi, fibroamele submucoase sau cancerul endometrial, procese care întrețin inflamația.

b) *Forma atrofică.* Apare la femeile în postmenopauză naturală sau chirurgicală. Aspectul este de mucoasă atrofică, cu glande puține şi infiltrat inflamator cu scleroză în stromă, uneori cu metaplazii pavimentoase.

c) *Piometria.* Este o endometrită atrofică, mai rar hipertrofică, însoțită de acumulare de exsudat purulent în cavitatea uterină, datorită unei stenoze cervicale. Condițiile favorizante sunt: sinechii postabortum, manevre iatrogene (conizație, cauterizare sau aplicație de izotopi în canalul cervical), leziuni benigne sau maligne ale colului sau corpului uterin sau orice alte condiții care obstruează canalul cervical.

Tratamentul constă în:

- administrarea de antibiotice pe cale generală, conform antibiogramei;
- chiuretajul uterin aduce si material pentru biopsie si elimina adesea cauza intretinerii infectiei (polip, rest ovular, corp strain)

– în piometrie, dilatația canalului cervical cu evacuarea puroiului;

– chiuretaj biopsic fracționat, practicat sub antibioterapie, după un interval de câteva zile de la evacuarea puroiului sau după ameliorarea simptomatologiei.

– tratamentul concomitent al cervicitelor care intretin infectia este obligatoriu

Metrita

Definiție

Metrita reprezintă infecția localizată la nivelul miometrului. De obicei se asociaza cu endometrita, infectia izolata fiind extrem de rara (traumatisme ale peretelui uterin, perforații uterine cu inoculare directă).

Metritele survin după infecția endometrului și pot fi:

- *acute*, cel mai frecvent postabortum sau postpartum, prezentate în capitolele de obstetrică patologică;
- *cronice*, provocate de:
  - infecții masive cu floră patogena din căile genitale inferioare;
  - manevre iatrogene ca dilatațiile și chiuretajele (prin traumatismul asupra endometrului infectat), perfo-rațiile uterine (cu histerometrul, chiureta, histerocopul, DIU), aplicațiile endouterine de izotopi;
  - neoplasmul endocervical și mai ales cel endometrial cu penetrație în miometru și piometrie, care pot produce difuziunea infecției în pereții uterini, determinând abcese și chiar leziuni gangrenoase.

Forme clinice

I. *Cu evoluție acută*

Metrita acută. Este caracterizată prin stare generală alterată, facies palid, subicter, limbă uscată, febră oscilantă, frisoane, dureri hipogastrice, cu scurgeri purulente sanguino-lente prin canalul cervical (datorate endometritei asociate). Uterul este mărit de volum, moale, păstos, dureros la palpare si mobilizare.

Abcesul uterin este o infecție acută a corpului uterin, caracterizată printr-o colecție purulentă închistată în parenchi-mul uterin. Clinic se prezintă la fel ca metrita acută la care se adaugă o sensibilitate localizată în zona corespunzătoare abcesului, unde, la examinare, peretele uterin este mai moale și fluctuent. Abcesele pot fi multiple și se pot deschide în cavitatea peritoneală, determinând peritonite grave.

Infarctul uterin apare mai ales după manevre abortive (injectare intrauterină de apă cu săpun, diverse agresiuni mecanice) sau în condiţiile unui agent patogen foarte virulent şi unui teren imunosupresat. Este determinat de asocieri plurimicrobiene, în care se includ anaerobii. Clinic pacienta se prezintă cu stare de şoc sau balonare, subfebrilate sau afebrilitate, durere intensă în etajul abdominal inferior. Examenul fizic poate arăta contractura abdominală subombilical. Local prezinta scurgere sanghinolenta negricioasă, zone de infarct la nivelul colului, uter moale, pastos, mărit de volum, foarte dureros, fundurile de sac vaginale impastate şi dureroase. Evoluţia este rapidă spre gangrenă uterină.

În **gangrena uterină**, frecvent întâlnită în avortul septic, dar şi în patologia ginecologică după perforaţii, aplicaţie de radioizotopi, infecţie uterină gravă pe substrat neoplazic tabloul clinic este foarte grav, cu şoc septic, insuficienţă hepato-renală, uneori CID. Predomină infecţia cu germeni anaerobi. Examenul local poate descoperi plăgi vulvovaginale sau la nivelulul colului (sugestive pentru etiologie), leziuni necrotice ale colului; din cavitatea uterină se exteriorizeaza secreţii brun fetide şi tesuturi necrozate. Macroscopic, intraoperator, uterul apare mărit de volum, moale, friabil, de culoare cărămizie-cenuşie, cu zone necrotice negricioase şi violacee. În infecţiile cu clostridii, uterul este infiltrat gazos şi palparea sa produce crepitaţii. În cavitatea peritoneală există serozitate sanguino-lentă fetidă.

Evoluţie şi complicaţii

Evoluţia este trenantă, vindecarea survenind numai după de 8-15 zile de tratament. Uneori apar complicaţii datorită extensiei locoregionale a infecţiei (anexite, celulite pelvine, peritonită) sau generalizării infecţiei (septicemie). In 50% din cazurile de gangrena uterina survine decesul.

Tratament

Tratamentul medical: în metrita acută şi abcesul uterin este similar cu al endometritei, dar de durată mai mare. Se administrează antibiotice în doze mari, în perfuzie intravenoasă, de obicei în asociere pentru a acoperi un spectru cat mai larg (de exemplu, Oxacilină 4g/24h + Gentamicină 240mg/24 h + Metronidazol 1-2g/24h); pana la obtinerea rezultatului antibio-gramei, practicată în secreţia din colul uterin. Se adaugă echilibrarea hidroelectrică, vitamine, calciu.

Tratamemtul chirurgical se asociază celui medical în abcesul uterin sau când apar complicaţii grave, ca infarctul sau gangrena uterină. Intervenţia constă în histerectomie totală cu sau fără anexectomie bilaterală şi drenajul larg al cavității peritoneale. Antibioterapia este masiva. Se prefera asocierea unei cefalosporine cu un antibiotic activ pe anaerobi.

II. *Cu evoluție cronică*

Metrita cronică este o entitate anatomo-clinică discutabilă. Din punct de vedere anatomo-patologic, se caracterizează prin infiltrație inflamatorie limfo-plasmocitară a țesutului conjunctiv din structura miometrului, cu reducerea numerică şi calitativă a fibrelor musculare şi elastice, care sunt înlocuite de țesut conjunctiv scleros difuz. Metrita cronică poate apărea fie ca o sechelă a unei metrite acute, fie datorită unei reacții de difuziune cronică limfo-sanguină a procesului inflamator endometrial.

Celor două forme anatomo-patologice le corespund două tablouri clinice:

1. Bolnava acuză dureri pelvine persistente, amenoree sau oligo-hipomenoree şi infertilitate; la examenul fizic se constată uterul mic, dur, atrofic, adesea cu sinechie uterină; această situație este observată la intervale variabile, de obicei după un avort infectat şi impune diagnosticul diferențial cu tuberculoza genitală vindecată sau latentă.
2. Bolnava acuză dureri abdominale, cu iradieri variate (exacerbate de ortostatism prelungit, frig, umiditate, efort fizic), dispareunie, dismenoree, uneori intensă şi rebelă la tratamentele uzuale, meno-metroragii; examenul fizic evidențiază uterul mărit de volum, de consistență fermă, adesea în retroversie fixă, dureros, cu îngroşarea ligamentelor utero-sacrate (care sunt dureroase la deplasarea anterioară a colului sau la tentativele de redresare a uterului) şi uneori cu sechele inflamatorii de vecinătate (parametrite, anexite etc); această situație este frecvent observată la femei de peste 35-40 de ani, după naşteri sau avorturi repetate, şi impune diagnostiocul diferențial cu adenomioza.

Dacă procesul infecțios cronic cuprinde întreg peretele uterin acesta determină metrita parenchimatoasă cronică cu 2 varietăți: edematoasă, caracteristică uterelor retroversate şi varietatea hipertrofică (hipertrofia scleroasă asemănătoare cu o fibromatoză uterină).

Tratament

Tratamemtul medical este simptomatic şi are efecte limitate. Include următoarele posibilități terapeutice:

- administrarea progestativelor de sinteză (Medroxi-progesteron acetat, Duphaston, Orgametril) 1 tb./zi, în zilele 16-25 ale ciclului menstrual; determină ameliorarea durerii, a sindromului premenstrual şi a dismenoreei;
- fizio şi balneoterapia (rezultate discutabile).

Tratamentul chirurgical constă în:

- histerectomia totală, cu sau fără păstrarea anexelor, această alternativă este preferabilă în cazul femeilor de peste 40-45 de ani, cu tratamnete îndelungate şi inoperante;
- intervenţiile conservatoare (rezecţia nervului presacrat, histeropexia în cazul retroversiilor, Douglasectomia etc.) sunt aplicabile în cazul femeilor mai tinere, dar au rezultate inconstante.

Infecţiile periuterine

Inflamaţia ţesutului conjunctiv periuterin se manifestă, în general, în cadrul unei infecţii utero-anexiale, de aceea conturarea unui tablou clinic distinct este greu de făcut. Se clasifică în forme acute şi cronice.

I. *Infecţiile periuterine acute*

Semnele funcţionale generale şi locale sunt: febră, frisoane, tahicardie, dureri în etajul abdominal subombilical, cu iradiere lombo-sacrată sau în membrele inferioare, tulburări asociate digestive (greţuri, vărsături), urinare (disurie, oligurie) leocoree sau scurgeri sanguinolente.

Forme anatomo-clinice

a) **Parametrita** este inflamaţia edematoasa a ţesutului conjunctiv uterin pelvisubperitoreal. La examenul local, uterul este usor marit de volum, greu de delimitat, dureros la palpare şi cu mobilitate redusă;
b) **Celulita pelvină difuză** este infiltraţia inflamatorie masiva si rapida a ţesutului celular pelvin şi este rară sub forma sa acută. De obicei difuzează, formând un bloc rigid care imobilizează uterul şi maschează organele pelvine;
c) **Flegmoanele ligamentului larg** pot fi înalte sau de bază (pe teaca hipogastrică). Tabloul este descris la lehuzia patologică.

Conduita

Tratamentul medical al acestor forme de infecţie acută constă în repaus la pat, pungă cu gheaţă, antibioterapie combi-nată cu spectru larg iniţial şi ţintită ulterior conform antibiogramei, ce trebuie continuată până la 24-48 de ore de afebrilitate; este utilă asocierea unui aminoglicozid sau cefalosporina de generatia a III - a cu un antibiotic activ pe flora anaerobă (Gentamicina 2 mg/kg corp iv apoi 1,5 mg/kg corp la 8 ore, asociata cu Clindamicina 900 mg iv la 8 ore sau Metronidazol); se asociază substanţele antiinflamatorii nesteroi-diene

(Fenilbutazona, Indometacin, Ibuprofen, Nifluran), vitaminele şi vaccinoterapia. În formele trenante se indică corticoterapia.

Tratamentul chirurgical este indicat în formele colectate, şi constă în puncţie evacuatoare, urmată de intro-ducerea de antibiotice sau colpotomie posterioară şi drenaj.

II. *Infecțiile periuterine cronice*

Sunt, de obicei, consecinţa unei infecţii acute, dar pot exista şi ca entităţi anatomo-clinice consecutive unei infecţii latente.

Parametrita cronică

Se manifestă clinic ca un sindrom dureros pelvin, de multe ori însoțit de tulburări complexe: hormonale, circulatorii, nervoase, cu răsunet pe organele de vecinătate (vezică, rect, uretere). Durerile sunt accentuate de menstruații, oboseală, ostrostatism, frig, raport sexual. La examenul local se constată retracții periuterine care vor duce la deviații ale uterului, care separa astfel următoarele forme:

1. parametrita anterioară: uter anteversat, infiltrarea spatiului vezico-uterin, respectiv a ligamentelor pubo-uterine; se caracterizează prin fenomene urinare (polakiurie, disurie);
2. parametrita posterioară: uter retroversat, scurtarea şi infiltrarea ligamentelor utero-sacrate; clinic prezintă tenesme rectale, constipație;
3. parametrita laterală: uter laterodeviat, scurtarea şi infiltrația dură a fundurilor de sac vaginale laterale

În oricare din aceste forme palparea şi încercarea mobilizării uterului este dureroasă.

Celulita pelvină cronică

Reprezintă infecția difuză a țesutului celular pelvisubperitoneal. La examenul clinic se constată prezența unor mase dure, mai mult sau mai puțin voluminoase, care imobilizează uterul, ajungând unori până la peretele excavației. Înglobarea organelor pelvine determină simptomatologia funcțională consecutivă (tulburări renale, obstrucţii ureterale).

Tratamentul este complex.

Tratamentul profilactic: combaterea modalităților de infecție exogena şi endogenă, şi combaterea factorilor favo-rizanți prin regim igienodietetic prelungit, cu repaus relativ, evitarea efortului fizic, a frigului, umezelii.

Tratamentul curativ medical: antibioterapia este utilă fie în formele cronice în puseu acut în asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene sau cortizon, fie în administrare locală împreună cu enzime proteolitice (hialuronidaza) care cresc difuzibilitatea local; se mai poate administra imunoterapie nespecifică (proteino-terapie, vaccinoterapie), vitamine, sedative. Un tratament adjuvant este balneofizioterapia, realizată prin diatermie, raze ultrascurte, infraroşii, ultrasunete, roengenterapia antiinflamatorie.

Tratamentul curativ chirurgical este indicat în condiţiile persistentei leziunilor morfologice şi tulburărilor sub tratamentul medical. Obiectivele tratamentului chirurgical constau în: liza aderenţelor intestinale, epiplooice, periuterine, drenajul unor colecţii vechi, închistate, corectarea unor tulburări de statică a organelor pelvine. Rezecţia nervului presacrat (operaţia Cotte) nu se mai practică. Histerectomia, cu sau fără ablaţia anexelor, este indicată rar.

Anexitele

Definiţie: Inflamaţia trompelor şi ovarelor.

Etiologia este microbiană (gonococ, streptococ, stafilococ, colibacil, enterococ, mycoplasme, anaerobi, Chlamydia trachomatis).

Căile de propagare sunt:

a) prin contiguitate - ascendentă,
b) limfatică (apare de obicei postpartum sau postabortum)
c) hematogenă, mai rară (pentru infecţiile tuberculoase sau cu mycoplasme).

Anexita acută

Din punct de vedere anatomo-patologic se descriu forme acute catarale şi supurate.

În *formele acute catarale* trompa este tumefiată, turgescentă, cu franjurile edemaţiale, alungite şi ostium paviolinar deschis. Mucoasa este îngroşată, în lumen se găseşte un exsudat vâscos. Microscopic, epiteliul apare infiltrat leucocitar, edemaţiat, hiperemiat.

În *formele acute supurate* trompa este mărită de volum, iar în lumenul tubar se găseşte puroi. Ostiumul abdominal se obturează, franjurile se aglutizează. Microscopic, mucoasa este hiperemiată, cu sufuziuni hemoragice. La suprafaţa mucoasei se găseşte un depozit purulent, epiteliul fiind parţial descuamat. Acumularea de puroi la nivelul trompei este definită ca piosalpinx, iar la nivelul ovarului ca pioovar. În cazul afectării ambelor organe, se constituie abcesul tubo-ovarion. Aceste forme se asociază şi cu leziuni perianexiale care constau în hiperemie, edem şi exsudat, care determină, ulterior, apariția aderențelor, la început laxe şi apoi fixe.

Diagnostic clinic

Simptomatologia debutează brutal, uneori imediat postmenstrual prin febră, frisoane, greturi, vărsături, cefalee şi dureri abdominale, cu caracter colicativ inițial, apoi cu caracter permanent localizate în etajul subombilical şi predominând în una din fosele iliace. Durerile sunt exacerbare de mişcare şi ortostatism, iradiază spre fața internă a coapsei şi în regiunea lombară. În aproximativ 30% din cazuri apare şi metroragia, determinată de congestia pelvină şi endometrita asociată.

Examenul obiectiv evidentiaza starea febrilă însoțită de tahicardie şi tensiune arterială normală. La palparea abdo-menului se constată durerea provocată, mai accentuată în una din fosele iliace. În unele situații apare apărarea musculară antalgică sau se poate percepe o împăstare profundă în una din fosele iliace. Uneori abdomenul poate fi destins de volum datorită parezei intestinale temporare.

EVV evidențiază o leucoree abundentă, când leziunea inițială a fost la nivelul tractului genital inferior (vaginită, cervicită, endometrită).

EVD oferă datele cele mai importante: sensibilitate dureroasa in momentul mobilizarii colului si uterului;

- în formele microlezionale se percepe o împăstare latero-uterină, difuză, foarte dureroasă, anexa respectivă nu se poate identifica;
- în formele macrolezionale, prin fundul de sac vaginal lateral, se constată anexa transformată într-o masă pseudo-tumorală parauterină, cu şanț de deliminare față de uter, foarte dureroasă; corpul uterin poate fi deviat şi deplasat, prin volumul anexei sau prin proces aderențial.

Paraclinic

Hiperleucocitoză cu polinucleoză, VSH crecută. Examenul bacteriolgic al secreției vaginale şi antibiograma pot evidenția germenii patogeni şi sensibilitatea lor la antibiotice. Sumarul de urina insotit de urocultura este necesar pentru a exclude o infecție urinară. Celioscopia realizează diagnosticul de certitudine prin vizualizare directă şi prin recoltarea de produs patologic direct din colecția tubară sau ovariană. Examenul ecografic, indicat mai ales în formele macrolezio-nale, poate indica sediul colecției şi dimensiunile acesteia.

Diagnosticul diferențial cuprinde afecțiuni genitale şi extragenitale.

În formele microlezionale acute:

– apendicita acută, unde sensibilitatea dureroasă maximă este localizată în fosa iliacă drepată şi este însoțită de apărare musculară;

diagnosticul diferenţial este foarte impoartant deoarece apendicita acută impune tratament chirurgical de urgenţă, în timp ce anexita se tratează medical.

– pielonefrita acută, în care predomină fenomenele urinare;

– colecistita acută: când anexita este însoţită de durere iradiată spre hipocondrul drept şi epigastru; EVD precizează diagnosticul;

– enterocolita acută, care se însoţeşte de fenomene digestive: diaree, vărsături;

În formele macrolezionale acute:

– tumorile pelvine torsionate (chist ovarian, fibrom subseros), complicaţie caracterizată prin debut brusc, cu fenomene de iritaţie peritoneală; tumora pelvină are un contur mai net decât o masă anexială inflamatorie; lipsesc semnele generale de infecţie (febră, frisoane); ecografia tranşează diagnosticul;

– chist ovarian rupt – absenţa febrei, leucocitozei orienteaza diagnosticul;

– sarcina ectopică (hematosalpinxul) unde, deşi examenul local oferă informaţii asemănătoare, prezinta amenoree, metroragie, stări lipotimice şi sunt absente semnele de inflamaţie; pozitivitatea testelor de sarcină şi puncţia Douglasului precizează diagnosticul;

– flegmonul ligamentului larg, care se deosebeşte de anexită prin continuitatea procesului inflamator cu uterul şi peretele pelvin;

– unele afecţiuni intestinale (sigmoidita, diverticulită, sigmoidiană) în care simptomatologia digestiva este pe primul plan;

– piosalpinx, abces tuboovarian, abcesul Douglasului- antecedentele infecţioase, simptomatologia şi examenul obiectiv mai zgomotoase, ecografia susţin diagnosticul

Evoluţia şi complicaţiile

Dacă procesul infecţios continuă fără a se institui tratament antibiotic corespunzător, organele pelvine încearcă să limiteze procesul infecţios şi se vor forma aderente cu desfiin-ţarea planurilor între ţesuturi. Uneori este dificil de identificat trompele şi ovarele în masa inflamatorie în care sunt incluse trompele şi ovarele. În condiţiile unui organism cu imunitate scăzută, infecţia poate lua un caracter extensiv. Progresia în continuare a afecţiunii duce la necroza tisulară şi formarea de abcese, care la rândul lor pot fistuliza. Deci complicaţiile anexitei acute sunt: pelviperitonita, abces tubo-ovarian, peritonita generalizată, celulita pelvină severă. Formele chistice ale anexitelor se pot complica prin torsiunea anexei şi ruptura pungii chistice, cu instalarea fenomenelor clinice de abdomen acut chirurgical, care impune intervenția de urgență. Dacă diseminarea se face pe cale sanguină complicațiile pot îmbrăca aspect de septicemie.

Sub tratament corect și instituit precoce se obține vindecarea. În unele cazuri, deși vindecarea este aparentă clinic, persistă microleziuni salpingo-ovariene și perianexiale, care determină dureri, dispareunie, infertitilitate. Recidivele și cronicizarea infecției sunt relativ frecvente în prezența factorilor favorizanți (frig, eforturi fizice, ortostatism prelungit).

Tratament

Profilaxia constă în diagnosticul precoce și profilaxia oricarei afecțiuni simptomatice a tractului genital inferior.

Majoritatea bolnavelor se prezintă la medic cu o formă clinica ușoară – moderată, care răspunde bine la terapia anti-biotică; în formele ușoare tratamentul se poate realiza ambulator.

În formele febrile (minim 39) spitalizarea este obligatorie și constă în repaus la pat obligatoriu, pungă cu gheață pe abdomen, încetarea alimentației orale, reechilibrare hidro-electrolitică și administrare de glucoză în perfuzie iv; administrarea de antibiotice și antiinflamatoare.

Tratamentul cu anbiotice trebuie instituit precoce, utilizându-se asocieri care să permită acoperirea sprectrului bacterian Gram-negativ, Gram-pozitiv, aerobi, anaerobi. Se recomandă asocierea unui antibiotic din grupul penicilinelor cu un antibiotic cu spectru larg din grupul aminoglicozidelor (Kanamicină, Gentamicină, Cloramfenicol, Tetracicline) și cu Metronidazol, sau o cefalosporina de generatia II sau III cu Metronidazol, indicat pentru acțiunea sa contra germenilor anaerobi. Ulterior, tratamentul va fi orientat în funcție de antibiogramă. Dintre substanțele cu acțiune antiinflamatorie se recomandă cortizonul, a cărui utilizare este controversată în formele acute (are acțiune antiinflamatorie și fibrinolică, dar poate determina un grad de imunosupresie, favorizând extensia procesului inflamator). Vor fi recomandate Fenilbutazona, Iindometacinul, Diclofenacul, cu acțiune antiinflamatorie, analgezică și antipiretică, utilizate sub formă de supozitoare sau comprimate orale.

Ca tratament adjuvante sunt folosite sedativele, antalgicele, vitaminele, preparatele de calciu și imunoterapia.

Tratamentul chirurgical este indicat în acele cazuri la care s-a constituit o colecție purulentă anexială, fără tendința de a ceda la tratament medical. Intervenția va fi cât mai conserva-toare posibil, urmată de drenajul larg la cavității peritoneale. În unele forme macrolezionale colectate se indică evacuarea prin puncție pe cale vaginală, urmată de introducerea unui antibiotic.

Anexita cronică

Implica modificări inflamatorii cronice ce interesează, de obicei, trompele şi în măsură mai mică ovarele. Anexita cronică este, de cele mai multe ori, rezultatul unei inflamaţii acute sau subacute, incorect tratată. Poate apărea şi în urma unui avort infectat sau a unor explorări cervico-uterine. Se insoteste frecvent de aderente la organele înconjurătoare, precum şi modificări de fibroză ale lumenului tubar.

Forme anatomo-clinice

Leziunile tubare pot avea următoarele aspecte:

- salpingita parenchimatoasă hipertrofică, în care se constată o îngroşare accentuată a peretului tubar, cu poliferarea ţesutului conjunctiv;
- salpingita nodulară sau moniliformă, caracterizată prin apariţia de noduli localizaţi în grosimea peretului tubar, formaţi din insule de ţesut glandular, înconjurate de fibre musculare hipertrofice şi infiltrate inflamator;
- salpingita sclero-atrofică în care trompa este dură, scleroasă, cu structurile funcţionale înlocuite de ţesut conjuctiv bogat în fibre de colagen;
- salpingita chistică (hidrosalpinxul, piosalpinxul şi hematosalpinxul):

Hidrosalpinxul este caracterizat prin acumularea de lichid serocitrin în lumenul tubar, pe care îl destinde, peretele trompei fiind subţire şi cu epiteliul discontinuu şi turtit.

Piosalpinxul reprezintă acumularea de puroi în trompă, peretele tubar fiind gros, cu organizare fibroasă. Puroiul conţine microbi, sau este steril.

Hematosalpinxul reprezintă o formă mai rară de salpingită chistică, fiind, de obicei, determinat de o sarcină ectopică sau endometrioză tubară. Trompa este dilatată, conţine sânge modificat, de culoare brună, iar peretele tubar prezintă muguri vasculari care sângereză.

Leziunile ovariene au aspecte asemănătoare celor tubare, cu care coexistă, şi anume:

- ovarita parenchimatoasă hipertrofică, în care ovarul este mărit de volum, de consistenţa fermă, prezintă hiperplazia ţesutului conjuctiv şi atrezia foliculilor;
- ovarita scleroasă, o scleroză retractilă care înlocuieşte elementele funcţionale;
- ovarita sclero-chistică, în care scleroza stromei se asociază cu formaţiuni chistice scleroase.

Diagnostic

Clinic

Simptomatologia anexitelor cronice este dominată de durere hipogastrică, cu iradiere în fosele iliace, spre fata interna a coapsei şi lombar, apărute spontan sau provocată de contactul sexual, eforturi fizice, frig, ortostatismul prelungit. Frecvent sunt prezentate dismenoreea, dispaurenia, tulburările menstruale, manifestate prin menometroragii, şi leucoreea uneori sub formă de hidroree.

Examenul local evidențiază leucoree variabila ca aspect, sensibilitate dureroasa la mobilizarea colului si uterului, uter laterodeviat daca se asociaza o parametrita, trompa sau anexa palpabile sub forma unui cordon dur sau a unei formațiuni renitente de diferite dimensiuni (în formele chistice), dureroasă. Fundurile de sac vaginale laterale sunt scurtate, infiltrate, ceea ce evidențiază intesarea țesutului conjuctiv perianexial.

Paraclinic

- leucocitoză şi VSH moderat crescut sau normal;
- HSG evidențiază obstrucția tubară şi morfologia cavității endotubare;
- celioscopia stabileşte cu precizie diagnosticul şi întinderea leziunilor tubare;
- ecografia poate evidenția imaginile lichidiene din anexitele chistice, precizând dimensiunile lor;
- examenul bacteriologic şi antibiograma din secreția vaginală şi cerivicală nu sunt întotdeauna concordante cu prelevările per celioscopice din focar.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sarcina ectopică tubară necomplicată, pentru care pledează amenoreea, TIS pozitiv, ecografia, metroragia;
- distrofia ovariană chistică – examenul clinic, tulburarile menstruale şi examenul ecografic definitivează diagnosticul;
- tumorile de ovar chistice sau solide - acelaşi protocol ca la distrofia ovariană;
- fibromul uterin dezvoltat intragamentar;
- retroversia uterină fixă;
- rinichiul ectopic pelvin;
- tumorile recto-sigmoidiene;
- unele afecțiuni digestive: apendicita cronică, sigmoidita, colita ulcerativă;
- litiaza ureterală;

- nevralgiile pelvine de origine diversă.

Evoluţie şi complicaţii

Leziunile anexiale cronice sunt, uneori, bine suportate, fiind descoperite cu ocazia unui examen genital efectua pentru stabilirea etiologiei infertilităţii. În unele cazuri, puseele algice repetate, declanşate de diferiţi factori favorizanţi, se răsfrâng direct asupra activităţilor cotidiene ale pacientei. Reacutizările sunt oricând posibile, determinând în timp sechele: dismenoree, infertilitate, nevralgii pelvine, dispaureunie.

Tratament

Tratamentul profilactic are la bază terapia corectă şi completă a oricărei forme de infecţie pelvină acută. Se recomandă: repaus relativ, mai ales în perioada menstruală, evitarea frigului, umezelii, a ortostatismului prelungit, înde-părtarea DIU dacă este cazul.

Tratamentul medical poate fi administrat pe cale generală şi local. Tratamentul pe cale generală constă în administrarea antibioticelor cu spectru larg: Tetraciclină, Ampicilină sau o Cefalosporină, care se pot administra în cura continuă (10 – 12 zile), intermitent (4 – 5 zile pe săptămână timp de 3 săptămâni) sau în perioada menstruaţiei asociat cu antiinflamatoare nesteroidiene (Diclofenac, Fenilbutazonă, Indometacin, Aspirină); se mai poate adăuga imunoterapia nespecifica (vaccin polimicrobian, Polidin 1 – 2 fiole im) sau specifica folosind polivaccin selbet sau autovaccinuri si imunoterapia pasivă (imunoglobulina), avînd ca efect stimularea puterii de apărare a organismului şi reabsorţia procesului inflamator.

Tratamentul local constă în infiltraţii parametriale (blocaje), prin care se injectează în fundurile de sac vaginale laterale o soluţie formată dintr-un antibiotic asociat cu un derivat de cortizon, hialuronidază, dizolvate în 10-20 ml Xilină 1%.

Ca tratament adjuvant se pot recomandă:

- sedativele şi analgeticele;
- hormoterapia cu progestative de sinteză, având drept scop ameliorarea tulburărilor trofice şi vasomotorii determinate de procesul inflamator; se administrează în special în formele asociate cu tulburări ale ciclului menstrual;
- kinetoterapia ginecologică;
- fizioterapia şi balneoterapia, în staţiunile de profil, influenţează favorabil ractivitatea generală a organismului şi tulburări funcţionale consecutive proceselor inflamatorii cronice. Principalele statiuni indicate sunt: Sovata, Slănic, Felix, Govora, Techirghiol, Amara;

Fizioterapia actionează prin efecte fibrinolitice, amelio-rarea circulatiei locale, a stazei şi endometritei, efecte analgetice. Metode:

1. diatermia acționează prin fenomene calorice şi electrice, determinând vasodilatația; are şi efect analgetic;
2. undele ultrascurte, cu aceleaşi indicații ca ale diatermiei;
3. razele infraroşii cu efecte decongestionante şi analgetice;
4. radioterapia antiinflamtorie cu indicații restrânse, la femeile care au depăşit perioada fertilă şi care nu au răspuns la celelalte forme de tratament.
5. ultrasunetele

Persistența leziunilor morfologice şi a tulburărilor funcționale în urma tuturor tratamentelor menționate indică tratament chirurgical. Constă în ablația trompelor şi ovarelor afectate şi corectarea tulburărilor de statică utero-anexială.

Pelviperitonita

Definiție: este inflamația peritoneului pelvin şi a viscerelor din vecinătate.

Clasificare: pelviperitonitele se clasifică din punct de vedere al evoluției clince in *acute şi cronice* şi, din punct de vedere anatomo-patologic, în *pelviperitonită exsudativă* (seroasă sau purulentă) şi *pelviperitonită plastică sau adezivă.*

Etiopatogenie

Este o boală a femeii active sexual. Poate avea ca punct de plecare:

1. infecțiile vulvo-vaginale şi cervicale, mai ales gonococice, în care propagarea se face pe cale canaliculară ascendentă – cea mai frecventa cauza.
2. infecțiile anexiale, însămânțarea peritoneului făcându-se direct din trompă prin scurgerea exudatului endotubar prin ostiumul abdominal sau prin limfaticele tubare; în piosalpinx, infecția se poate transmite prin discontinuități ale peretelui tubar;
3. explorările ginecologice efectuate fără respectarea condițiilor de asepsie (histerometria, dilatații cervicale, cauterizări, HSG, instilații utero-tubare).
4. infecțiile uterine post-partum sau post-abortum;
5. suprainfecția unui hematocel pelvin;
6. inflamația unui apendice pelvin.
7. difuziunea de la o infecție endometrială în timpul menstruației prin reflux utero-tubar (infecția gonococică)

La femeia în vârstă are drept cauză difuziunea retro-canaliculară sau limfatică de la o piometrie, dintr-o endometrită senilă sau un carcinom endometrial. La fetiță are o cauză extragenitală: apendicita acută, diverticulita.

Anatomie patologică

Iniţial, pelviperitonita îmbracă o formă serofibrinoasă. Instituirea unei bariere anatomice, reprezentată de intestinul subţire, sigmoid şi marele epiploon, acolate prin membrane de fibrină, împiedică difuziunea infecţiei spre marea cavitate peritoneală. Peritoneul visceral al organelor genitale, vezicii, rectului şi peritoneul pariental sunt congestionate, edemaţiate şi acoperite de false mambrane.

Diagnostic

Clinic

Pelviperitonita *debutează* de obicei brusc cu:

1. alterarea stării generale, febră, frisoane, tahicardie;
2. tulburări digestive variate ce includ greţuri, vărsături (la început alimentare, apoi bilioase), meteorism, constipatie, sau tenesme rectale cu 2 – 3 scaune diareice pe zi;
3. tulburări urinare: polakiurie, disurie, tenesme vezicale, retenţie de urină;
4. dureri cu caracter continuu sau paroxistice, în etajul subombilical al abdomenului, accentuată de mişcare, imo-bilizând bolnava.

Examenul local evidenţiază distensia abdominală şi sensibilitatea la palpare în etajul subombilical, cu tendinţa la apărare musculară. Când contractura cedează se poate percepe un bloc tumoral dur, cu limite neprecise, localizat în hipogastru sau fosele iliace.

EVD este dificil de efectuat din cauza sensibilităţii dureroase. Uterul şi anexele nu pot fi individualizate, fiind cuprinse în blocul aderenţial, care se prezintă ca o masă inflamatorie difuză, ce ocupă pelvisul, de consistenţă păstoasă în pelviperitonita plastică şi fluctuentă în formele purulente sau seroase. Fundul de sac Douglas bombează, fiind foarte dureros, uneori dând senzaţia de fluctuenţă.

Pelviperitonita cronică se prezintă de obicei sub forma plastică, datorită aderenţelor dintre organele pelvine, care sunt înglobate într-o masă tumorală de consistenţă inegală, dureroasă, fixă.

Paraclinic: hiperleucocitoză cu polinucleoză, VSH mult crescută, dezechilibre ionice, metabolice. Este obligatorie efectuarea examenului bacteriologic al secreţiei din col sau al puroiului extras prin puncţia Douglasului. Examenul ecografic poate stabili sediul şi mărimea colecţiilor şi poate ghida o puncţie transabdominală. CT si RMN –ul stabilesc mai precis sediul colectiilor, dar sunt costisitoare.

Diagnostic diferențial se face cu:

În fomele acute:

1. peritonita generalizată, de origine genitală, în care sunt prezente semnele de iritație peritoneală, apărarea musculară generalizată, starea generală alterată, faciesul peritoneal;
2. apendicita acută sau peritonita de origine apendiculară; diagnosticul este dificil, dar important, deoarece în apendicita acută și peritonită este indicată intervenția chirurgicală de urgență, în timp ce pelviperitonita se tratează medical;
3. hematocelul pelvin, în care semnele locale sunt similare, dar lipsesc semnele de infecție și există istoric de sarcnă; puncția Douglasului stabilește diagnosticul, extrăgându-se sânge în hematocel și puroi în pelviperitonită.

În formele cronice, diagnosticul diferențial se va face cu:

1. fibromul anclavat în pelvis;
2. chistul ovarian intraligamentar;
3. tumori pelvine maligne;
4. nevralgii.

Evoluții și complicații

Pelviperitonita acută poate avea următoarele modalități evolutive:

- reabsorbția treptată, dacă tratamentul este aplicat corect și precoce; de cele mai multe ori însă rămân sechele anatomice și funcționale (leziuni anexiale reziduale, sindroame algice pelvine, infertilitate);
- abcedarea: blocul inflamator se ramolește, constituindu-se abcesul Douglasului;
- fistulizarea spontană spre rect, vezică sau vagin;
- generalizarea infecției, prin deschiderea colecției în cavitatea peritoneală;
- recidiva procesului inflamator acut, datorată unor colecții purulente restante, în prezența factorilor care favo-rizează congestia pelvină (menstruație, efort fizic, frig, ortostatism prelungit).

Tratamentul pelviperitonitei se bazează în primul rând pe măsuri conservatoare medicale.

Conduita profilactică presupune tratarea corectă a infecțiilor utero-anexiale și evitatarea factorilor favorizanți.

Conduita curativă se aplică numai în condiții de spitalizare, cu repaus la pat, regim igieno-dietetic, pungă cu gheață de abdomen, antibiotice administrate în asociere, în doze maxime și în funcție de spectrul bacteriologic decelat în puroiul extras prin puncție sau incizie. Tratamentul cu antibiotice se menține până la obținerea afebrilității și revenirea la normal a parametrilor biologici.

Concomitent, vor fi combătute dezechi-librele ionoice (prin perfuzii de soluţii saline şi glucozate) anemia, hipoproteinemia.

Ca tratament adjuvant se administrează vitamine, calciu, antiinflamatorii nespecifice (Vaccin polimicrobian, Polidin, Indometacin, Fenilbutazonă), hormoni anabolizanţi, antalgice şi sedative.

Constituirea colecţiei purulente în fundul de sac Douglas impune evacuarea pe cale vaginală prin puncţia abcesului şi introducerea de antibiotice, sau colpotomie posterioră, în punctul de maximă fluctuenţă, urmată de drenaj (dacă s-a constituit o colecţie mare).

Tratamentul balneo-fizioterapeutic este indicat pentru înlăturarea aderenţelor şi infiltratelor reziduale. Se va face cu prudenţă, numai după dispariţia completă a fenomenelor acute.

Peritonita generalizată

Extensia procesului inflamator la cavitatea peritoneală poate fi determinată de:

- difuziunea infecţiei din faza de pelviperitonită;
- ruptura unui piosalpinx sau abces pelvin;
- manevre abortive cu sau fără perforaţie uterină;
- infecţii peritoneale propagate pe cale ascendentă, cu pneumococ, streptococ.

Diagnostic

Clinic

Semnele generale sunt: stare generală alterată, facies peritoneal, febră, tahicardie (uneori disociaţie între puls şi temperatură), polipnee, hipotensiune arterială, vărsături alimen-tare, apoi bilioase, tulburări de tranzit manifestate prin diaree sau constipaţie, oligurie.

Tabloul clinic este dominat de durerea abdominală generalizată, spontană şi la palpare. La inspecţie, abdomenul nu participă la mişcările respiratorii, este meteorizat (pareză intestinală). La palpare, se constată contractura abdominală generalizată, de intensitate maximă, în etajul subombilical. Percuţia poate evidenţia matitate deplasabilă pe flancuri.

La examenul vaginal digital, Douglas este foarte sensibil, uneori bombează. Uterul şi anexele nu pot fi individualizate, din cauza sensibilităţii dureroase.

Puncţia Douglasului extrage puroi.

Diagnostic diferențial se face cu alte cauze de abdomen acut, cu punct de plecare genital sau extragenital:

- inundația peritoneală din sarcina ectopică;
- pelviperitonita;
- abdomenul acut prin torsiunea unei formațiuni tumorale (chist ovarian, fibrom uterin subseros, pediculat), torsiunea axială a uterului polifibromatos, torsiuni anexiale;
- apendicita acută sau peritonita de origine apendiculară;
- ocluzia intestinală;
- pancreatita acută;
- infarctul intestino-mezenteric;
- peritonita biliară, torsiunea axială a uterului polifibromatos, torsiuni anexiale;
- apendicita acută sau peritonita de origine apendiculară;
- ocluzia intestinală;
- pancreatita acută;
- infarctul intestino-mezenteric;
- peritonita biliară.

Diagnostic paraclinic

Examenele de laborator vor evidenția modificări profunde biologice şi metabolice: hiperleucocitoză cu polinucleoză şi neutrofilie, VSH mult crescută, ionograma sanguină şi urinară modificate (ureea creşte, rezerva alcalină, sodiul şi potasiul scad), anemie de origine toxică şi hiperproteinemie, sedment urinar modificat, cu prezența leucocitelor, hematiilor, cilindrilor hialini şi granuloşi.

Forme etiologice

Peritonita generalizată gonococică este rară astăzi, tabloul clinic având anumite particularități: discrepanța dintre hipertermie şi pulsul normal, starea generală nealterată, absenta contracturii abdominale. Diagnosticul se precizează prin evi-dențierea gonococului la examenul bacteriologic al secreției vaginale sau al puroiului extras prin puncția pe cale vaginală.

Peritonita cu pneumococ se produce pe cale ascendentă sau hematogenă (peritonită metastatică), de la un organ toracic sau abdominal (pleură, vezică biliară, tractul gastrointestinal).

Peritonita după manevre abortive, cu sau fără perforația uterului, este o complicație extrem de gravă, asociindu-se de cele mai multe ori cu sindromul toxico-septic sau cu infarctul uterin.

Tratament

În peritonita generalizată, conduita este chirurgicală şi se practică după o reanimare intensivă, care are drept scop reechilibrarea metabolică, hidro-electrolitică, hematologică şi sub tratament cu antibiotice în doze maxime şi în asociere, după antibiogramă.

Intervenţia chirurgicală constă în laparotomie mediană pubosub-ombilicală, şi are drept scop evacuarea puroiului, extirparea focarului septic, drenajul larg al cavităţii peritoneale şi introducerea antibioticelor intraperitoneal.

Postoperator, se continuă reanimarea şi se asigură aspiraţia continuă a conţinutului toxic gastrointestinal.

Deşi actualmente tratamentul peritonitei generalizate s-a perfecţionat datorită metodelor moderne de deşocare şi reanimare, tehnicilor chirurgicale, antibioterapiei aceasta rămâne o afecţiune deosebit de gravă, mortalitatea fiind destul de ridicată.

4

TULBURĂRILE DE STATICĂ PELVINĂ

Conf. Dr. Iolanda-Elena Blidaru

Noțiuni anatomo-clinice

Statica pelvină este definită ca fiind proprietatea de a menține organele intrapelvine într-o anumită poziție și cu o anumită orientare.

Uterul este amplasat în centrul micului bazin, între vezică și rect și se află în anteversie (unghiul diedru, de 95-100 grade, deschis anterior, format de axul colului și cel al vaginului) și anteflexie (unghiul diedru, de 110-130 grade, deschis anterior, format de axul corpului uterin și axul colului). Această poziționare a uterului asigură o bună irigare, evacuarea eficientă a secrețiilor și o repartizare uniformă, radiară, a forțelor de presiune intraabdominală.

Statica uterină trebuie analizată împreună cu cea a organelor invecinate (vezică urinară, rect). Organele pelvine sunt susținute în principal prin activitatea musculară a planșeului pelvin, la care se adaugă inserțiile ligamentare. Musculatura planșeului pelvin este un suport dinamic prin activitatea sa continuă.

Elementele anatomice cu rol în statica pelvină sunt grupate în mijloace de suspensie și mijloace de susținere.

Mijlocele de suspensie sunt reprezentate de:

- ligamentele largi, care împiedică devierea laterală;
- ligamentele rotunde, care se opun basculării posterioare a corpului uterin;
- ligamentele utero-sacrate, care constituie porțiunea retrouterină a ligamentelor sacro-recto-genito-pubiene fiind principalul sistem de ancorare al uterului la nivel cervico-istmic, alături de fascicule din mușchiul ridicător anal;
- peritoneul, important prin pozițiile vicioase determinate de aderențe.

Mijloacele de susținere sunt reprezentate de:

- planșeul pelvi-perineal care constituie cel mai important mijloc de susținere a uterului;

- ligamentele sacro-recto-genito-pubiene, condensări fibro-musculare ale ţesutului pelvi-subperitoneal numite retinacule anterioare (ligamente pubo-uterine), posterioare (ligamente utero-sacrate), laterale (ligamente cardinale)
- conexiunile cu organele adiacente (vezică, rect, vagin)

Planşeul pelvi-perineal este format din mai multe planuri anatomice, dintre care este important din punct de vedere anatomo-clinic planul profund reprezentat de muşchii ridicători anali.

Muşchiul ridicător anal (levator ani) este constituit dintr-o porţiune diafragmatică (ilio-coccigiană) şi o porţiune pubo-viscerală, care este cea mai importantă. Porţiunea ilio-cocigiană constă dintr-un stat muscular subţire cu originea la nivelul peretelui lateral pelvian pe una din părţile arcului tendinos şi spinei ischiatice şi care se inseră pe un rafeu median înapoia rectului. Porţiunea puboviscerală constă dintr-o bandă musculară groasă în forma literei U cu originea la nivelul osului pubian, şi care se ataşează la pereţii laterali ai vaginului şi rectului. Astfel, rectul este susţinut printr-o bandă musculară care îl tracţionează către oasele pubiene atunci când aceşti muşchi se contractă.

Această bandă musculară este frecvent denumită muşchiul pubo-rectal sau pubo-cocigian, dar termenul corect este de muşchi pubovisceral, deoarece aceşti muşchi au originea la nivelul osului pubian şi se inseră direct pe viscerele pelviene sau formează un sistem de susţinere pentru acesta.

Când muşchiul puboviscera1 se contractă, acesta ridică rectul, vaginul şi uretra anterior către osul pubian şi determină constricţia lumenului acestor organe pelviene. Această pro-prietate contractilă este importantă în menţinerea continenţei urinare şi rectale şi în susţinerea organelor pelviene (vagin, cervix, uter).

Muşchiul este alcătuit din fibre de tip I (contracţii lente), care se contractă tonic, şi fibre de tip II (contracţii rapide) care permit muşchiului să răspundă rapid la modificările bruşte de presiune intra-abdominală (strănut, tuse) şi să menţină inchis orificiul uretral în aceste condiţii.

Reglarea constantă a activitaţii musculaturii menţine închiderea planşeului pelvian ca răspuns la modificările survenite şi impiedică elongarea ligamentelor pelviene.

Din intricarea tuturor formaţiunilor musculo-apone-vrotice în centrul geometric al perineului rezultă corpul perineal sau nucleul fibros central al perineului. Acesta are forma unei piramide, cu baza acoperită de rafeul ano-vulvar iar vârful situat în unghiul diedru dintre vagin şi rect. Corpul perineal este menţinut la verticală datorită echilibrării interacţiunilor la care este supus. Tracţiunea în sus şi înainte, exercitată de fasciculele ridicătoare ale muşchilor ridicători anali este contrabalansată de tracţiunea în jos şi înapoi exercitată de fasciculele constrictoare ale muşchilor respectivi.

Interacțiunea permanentă între presiunea abdominală și planșeul pelvi-perineal determină menținerea în poziția normală a organelor din pelvis.

Presiunea abdominală îndreptată spre pelvis, întâlnește succesiv fața posterioară a corpului uterin, apoi fața anterioară a corpului uterin, asfel anteversia este exagerată, determinând ridicarea colului și a inserției cervicale a vaginului, cu apropierea celor doi pereți vaginali și suprapunerea acestora în calea presiunii abdominale.

În centrul geometric al pelvisului (uterul) se concentrează presiunea vaginală maximă. Corpul perineal are rolul de a dispersa presiunea abdominală în sens centrifug, spre pereții laterali ai bazinului, unde sunt structuri mai rezistente (osteo-musculare).

O serie de circumstanțe patologice determină alterări morfologice și funcționale ale mijloacelor de susținere și a celor de suspensie, care conduc la apariția prolapsului.

Etiologia

Tulburările de statică sunt determinate de o serie de factori.

Factorul gestațional acționează prin triplu mecanism:

- modificări adaptative de relaxare ale aparatului ligamentar și a aponevrozelor;
- în timpul nașterii, prin traumatisme, omiterea epiziotomiei profilactice, sutura incorectă a soluțiilor de continuitate;
- în lehuzie, subinvoluția uterului poate favoriza retroversia.

Factorul constituțional, care explică tulburările de statică la nulipare sau virgine constă în deficiența particulară a țesutului conjunctiv.

Factorul endocrin reprezentat de carența estrogenică este adesea asociată deficiențelor structurii de rezistență, ceea ce explică apariția prolapsului în postmenopauză.

Factorul iatrogen este reprezentat de manevrele brutale obstetricale efectuate în mod nejustificat sau incorect.

Factori care determină creșterea presiunii abdominale sunt ortostatismul prelungit, eforturile fizice intense, constipația cronică, afecțiunile respiratorii însoțite de tuse.

Clasificarea tulburărilor de statică pelvină

1. deviații în sens antero-posterior: hiperanteversia, hiperanteflexia, retroflexia, retroversia:
2. laterodeviații dreapta sau stânga:
3. deplasări uterine: în sens vertical (elevația, descensul);
4. prolapsul genital:
   - prolapsul vaginal izolat: colpocel anterior,;

  - prolaps vaginal asociat: colpocel anterior cu uretro sau /şi cistocel, colpocel posterior cu rectocel, colpocel posterior cu elitrocel
  - prolaps uterin: coborârea uterului şi a cervixului prin canalul vaginal către introitusul vaginal
5. forme clinice rare: rotaţia şi torsiunea uterului, inversiunea uterină prin cauze ginecologice, sindromul Masters-Allen.

Prolapsul genital

Definiţia

Prolapsul genital este entitatea clinică ce exprimă hernierea asociată şi concomitentă a organelor şi structurilor pelvine prin hiatul urogenital.

Are caracter progresiv, formele clinice incipiente trec succesiv în forme din ce în ce mai avansate şi mai complexe.

Prolapsul vaginal se poate manifesta clinic sub următoarele forme:

- prolapsul peretelui vaginal anterior (colpocel anterior), asociat cu uretra (colpo-uretrocel), sau cu vezica urinară (colpocistocel);
- prolapsul peretelui vaginal posterior (colpocel posterior), asociat cu rectul (colporectocel);
- prolabarea fundului de sac Douglas (elitrocel);
- prolaps vaginal după histerectomie (inversia vaginului).

Prolapsul vaginal nu este în mod obligatoriu însoţit de prolaps uterin, în schimb, prolapsul uterin este întotdeauna însoţit de prolaps vaginal.

Prolapsul uterin este clasificat în trei grade în raport cu introitul vaginal:

- gradul I: (incipient) colul uterin este situat deasupra inelului vulvar;
- gradul II: (prolaps parţial) colul se vizualizează în orificiul vulvar sau se exteriorizează la efort;
- gradul III (prolaps total): uterul şi-a pierdut dreptul de domiciliu intrapelvin şi este exteriorizat permanent sau se exteriorizează în întregime în ortostatism sau la efort, împreună cu pereţii vaginali, vezica sau rectul.

Diagnosticul clinic

Anamneza pune în evidenţă următorii factori de risc: multiparitatea, antecedentele obstetricale semnificative (naşteri laborioase, manevre obstetricale), efortul fizic prelungit, ortostatismul.

Simptomatologia este în funcţie de gradul prolapsului: dureri de intensitate diferită, fenomene urinare manifestate ca incontinenţă de efort, polakiurie, disurie, leucoree, senzaţia de presiune sau protruzie la nivelul vaginului şi orificiului vulvar, disconfort la mers, senzaţia de greutate în abdomenul inferior. În general aceste senzaţii dispar în decubit, sunt mai puţin supărătoare dimineaţa şi se accentuează în timpul zilei, dacă pacienta stă în picioare timp îndelungat.

Pierderea suportului vaginal anterior conduce frecvent la hipermobilitate uretrală, care poate determina adesea incontinenţă urinară de efort. Un prolaps vaginal anterior larg poate conduce la simptome de micţiune dificilă. În aceste cazuri, prolapsul ajunge sub nivelul uretrei, determinând compresia inferioară sau deformarea acesteia astfel că evacuarea este incompletă sau intermitentă. Rectocelul poate determina simptome de evacuare rectală ineficientă, descrise de pacientă drept constipaţie.

Examenul clinic se practică obligatoriu în poziţie ginecologică, dar şi în ortostatism cu solicitarea presei abdominale, prin recomandarea unui efort expulziv, care aduce informaţii foarte utile.

Inspecţia efectuată cu şi fără valve evidenţiază:

- dilatarea orificiului vulvar;
- exteriorizarea unei formaţiuni expansivă la efort, ce ţine de pereţii vaginali şi este de dimensiuni variabile;
- exteriorizarea colului uterin care este hipertrofiat, integru sau cu diverse leziuni

Palparea acestor formaţiuni arată consistenţa moale, elastică, reductibilă şi recidivarea lor în ortostatism sau după un efort recomandat de examinator

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdominală apreciază caracterele pereţilor vaginali, ale colului uterin şi ale corpului uterin (amplasare, dimensiuni, consistenţă).

Tuşeul rectal sau examenul combinat rectal şi vaginal completează examenul clinic pentru a aprecia starea nucleului central al perineului şi a face diferenţa între rectoce şi elitrocel.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

a. tumori vulvare solide sau chistice;
b. chisturi endometriozice;
c. inversiunea uterină;
d. burelet hemoroidal;
e. chisturi de retenţie după epiziotomie;
f. hernia perineală mediană.

Explorări complementare:

- citologia cervico-vaginală sistematică, urmată de colposcopie şi biopsie ţintită atunci când este necesar;

- frotiul cito-bacteriologic;
- explorări urinare: examenul de urină cu urocultură când este necesar, uretrocistoscopia, teste pentru evaluarea funției renale, urografia intravenoasă;
- ecografie pelvină, utilă pentru confirmarea patologiei utero-anexiale asociate şi în hidronefroză;
- colpocistograma, cu cei 3 timpi: opacifierea viscerală (vezică, uretră, ampulă rectală, anus), executarea a două clişee din profil, în repaus şi la efort, explorări urodinamice (debitmetria, cistomanometria, uretrometria), care permit diferenţierea cu precizie a incontinenţelor prin disfuncţie vezico-uretrală.

Tratament

Conduita profilactică

Se va evita implicarea factorilor etiologici favorizanţi şi determinanţi menţionaţi prin corectitudinea asistenţei la naştere şi a manevrelor obstetricale aplicate, efectuarea epiziotomiei profilactice, suturarea corectă a soluţiilor de continuitate ale canalului moale, tratamentul afecţiunilor respiratorii şi constipaţiei cronice.

Conduita curativă

Tratamentul medical al prolapsului este conservator şi paliativ, având ca scop o ameliorare a simptomelor locale şi generale. Este aplicat pacientelor cu contraindicaţii chirurgicale absolute sau formelor incipiente de boală şi implică kineto-terapie, balneoterapie, utilizarea de pesare. Există numeroase tipuri de pesare de dimensiuni şi forme variabile, iar alegerea pesarului adecvat fiecărei paciente se realizează individual. La pacienta purtătoare de pesar, vaginul trebuie să prezinte un nivel adecvat de estrogenizare, de aceea în perioada postmenopauzală este indicată administrarea terapiei de substituţie estrogenică pe cale generală sau local, intravaginal.

Complicaţiile utilizării pesarului includ iritaţia cronică, eroziunea la nivelul vezicii, fistule vezico-vaginale. Pacientele care folosesc pesare trebuie examinate în mod regulat.

Tratamentul chirurgical este singurul cu adevărat eficient. Are ca obiectiv refacerea aparatului de susţinere şi a celui de suspensie.

Tehnicile chirurgicale abdominale sunt ligamentopexii şi histeropexii.

Ligamentopexiile istmice sau corporeale cele mai utilizate sunt:

- ligamentopexia parietală (Doleris) fixează ligamentele rotunde de peretele abdominal;

- ligamentopexia retrouterină (Baldy) fixează ligamentele rotunde posterior uterului;
- scurtarea intraperitoneală a ligamentelor rotunde (Stanca).

Histeropexiile pot fi istmice (la tinere) sau corporeale (la vârstnice) şi anume:

- histeropexia istmică (Delbet) fixează istmul uterin la peretele abdominal;
- histeropexia corporeală (Lawson-Tate) fixează faţa anterioară a uterului la peretele abdominal;
- histeropiramidalopexia (Aburel) fixează uterul la un lambou musculo-aponevrotic creat din muşchii piramidali.

Tehnicile chirurgicale vaginale sunt reprezentate de:

- colporafia anterioară;
- colpoperineorafia posterioară;
- tripla operaţie de la Manchester;
- colpectomia urmată de colpoclezis total sau parţial.

Incontinenţa urinară de efort la femeie (IUE)

Definiţia IUE

Incontinenţa de urină la efort este definită clinic ca o pierdere intermitentă, bruscă şi involuntară de urină la femeie în urma unui efort fizic care produce o creştere a presiunii intra-abdominale. Pierderea de urină este în strânsă relaţie cu creşterea presiunii intra-abdominale şi presupune un anumit grad de umplere a vezicii.

Există variaţii mari în ceea ce priveşte frecvenţa şi cantitatea pierderii de urină şi ocazional chiar femei tinere nulipare pot pierde câteva picături de urină la eforturi foarte mari. Pentru ca IUE să fie considerată o boală, frecvenţa pierderilor trebuie să fie destul de mare şi cantitatea acestora de volum suficient încât să producă disconfort şi inconveniente sociale pentru femeie.

Intensitatea efortului declanşator este variabilă şi uneori numai ridicarea bolnavei din pat poate declanşa pierderea de urină; denumirea de IUE ortostatică este inexactă şi nu acoperă toate formele clinice deoarece pierderea de urină se poate produce la eforturi şi cu bolnava culcată.

Denumirea de **incontinenţă la stres** (urinary stress incontinence) este corectă în măsura în care stresul este înţeles fizic, ca un efort care creşte presiunea în abdomen.

Incontinenţa de urină la efort **adevărată, reală, genuină** (genuine urinary stress incontinence) este denumirea afecţiunii introdusă mai recent de

ICS (International Continence Society) şi este definită ca o pierdere involuntară de urină printr-o uretră intactă atunci când presiunea intravezicală depăşeşte presiunea intrauretrală maximă fiind produsă prin creşterea presiunii intra-abdominale în urma unui efort şi în absenţa contracţiei detrusorului.

Pentru înţelegerea IUE genuine şi diferenţierea acesteia de alte tipuri de IU cu care poate fi şi asociată, este necesară cunoaşterea unor noţiuni esenţiale de structură şi fiziologie a vezicii şi uretrei.

Noţiuni de anatomie şi fiziologie ale vezicii urinare

Vezica goală este un organ cavitar situat intrapelvian în formă de cupă; are o faţă postero-superioară concavă, o faţă antero-superioară în raport cu pubisul şi o faţă postero-inferioară de aspect triunghiular, numită baza vezici, sau porţiunea fixă, care corespunde trigonului şi este în relaţie cu colul uterin şi porţiunea superioară a peretelui vaginal anterior. Pe măsura umplerii prin distensia porţiunii mobile, vezica îşi schimbă aspectul şi rapoartele şi atunci când este plină, are o formă ovoidă cu axul mare longitudinal şi prin extensie în hipogastru devine organ abdominal.

Embriologic vezica urinară are o dublă origine şi anume, porţiunea mobilă a acesteia derivă din alantoidă, formaţiune de origine endodermică, iar porţiunea fixă, trigonul, precum şi uretra, provin din sinusul urogenital cloacal. Epiteliul care căptuşeşte porţiunea mobilă este de origine endodermică, iar cel care acoperă trigonul şi uretra provine din mezoderm ca şi cel genital şi are aceeaşi receptivitate pentru hormonii ovarieni ca şi acesta. Tunicile musculară şi conjunctivă ale vezicii şi uretrei se dezvoltă din mezenchimul perialantoidian şi pericloacal.

Rapoarte. Vezica este un organ extraperitoneal, dar este acoperită în parte în porţiunea mobilă de peritoneul parietal şi visceral de care aderă intim. Porţiunea fixă, este sprijinită de planşeul pelvin deasupra căruia este susţinută printr-un sistem ligamentar, în parte propriu, dar preponderent derivat din retinaculumul uterin. Porţiunea mobilă a vezicii, este suspendată la peretele abdominal anterior prin uracă, formaţiune fibroasă care provine din porţiunea obliterată a veziculei alantoide şi care se întinde de la vârful vezicii la ombilic. Spaţiul prevezical, este ocupat de aponevroza ombilico-vezicală, de forma unui semicon triunghiular cu vârful la nivelul ombilicului şi baza spre planşeul pelvin; marginile acestei formaţiuni sunt delimitate de cordoanele fibroase ale fostelor artere ombilicale, care sunt obstruate în porţiunea din afara vezicii.

Fiziopatologia IUE

Pierderea involuntară de urină la efort poate fi consecinţa fie a unei creşteri anormale a presiunii intravezicale fie a scăderii rezistenţei uretrale sau a unei combinații a acestora. Presiunea intravezicală poate crește datorită unei creșteri a presiunii intra-abdominale transmisă la vezică în timpul unui efort, dar și prin asocierea unei contracții a detrusorului, ceea ce constituie varietatea de incontinență mixtă.

Presiunile din vezică și uretră sunt supuse acțiunii unor factori anatomici și funcționali care sunt: a) înălțimea și greutatea corpului; b) lungimea și orientarea cavității abdominale în raport cu gravitația; c) efortul respirator; d) tonusul și contractilitatea mușchilor striați ai peretelui abdominal și ai planșeului pelvin care distribuie fibre sfincterului striat; e) tonusul și contractilitatea sfincterului neted care asigură funcția de contenție pasivă; f) suportul asigurat de planșeul pelvin.

Factorii de risc. IUE se observă mai frecvent în legătură cu:

- femeile de rasă albă;
- nașterile pe cale vaginală; coborârea craniului fetal prin filiera pelvigenitală și lipsa unui unghi de protecție simfizar pentru joncțiunea cisto-uretrală și uretră are drept urmare compresiunea, alungirea și dilacerarea mijloacelor de suspensie și de susținere comune organelor genito-urinare și lărgirea hiatusului urogenital cu deplasarea în jos și înapoi a joncțiunii cisto-uretrale, scăderea presiunii intrauretrale și creșterea mobilității uretrei;
- eforturile fizice și ortostatismul prelungit;
- afecțiunile pulmonare cronice;
- intervențiile anterioare pentru cura unei IUE urmate de eșecuri produc devascularizare, denervare și o cicatrice conjunctivă cu transformarea uretrei într-un tub rigid;
- deficiența estrogenică (menopauza); estrogenii întrețin elasticitatea intrinsecă și vascularizația mucoasei uretrale cu rol în continență. Terapia estrogenică poate ameliora unele IUE sau poate consolida rezultatele unei intervenții destinate IUE;
- obezitatea;
- constipația;
- radiațiile.

În condițiile relaxării mijloacelor de suspensie și susținere a uretrei și porțiunii fixe a vezicii și producerii unui anumit grad de prolaps, se produce deplasarea în jos și înapoi a joncțiunii cisto-uretrale. În contenția pasivă a urinii la efort, presiunea intra-abdominală se exercită atât asupra fundului vezicii pline, cât și asupra pereților uretrei proximale situată deasupra planșeului pelvin. Dacă uretra proximală a alunecat sub planul planșeului pelvin (prolaps), creșterea de presiune intra-abdominală la efort se exercită numai asupra vezicii, dar nu și asupra uretrei proximale, astfel încât presiunea intravezicală o depăşeşte pe cea intrauretrală şi apare IUE. Dacă suportul anatomic al joncţiunii cistouretrale (vaginul) este deficient, joncţiunea (aflată în cavitatea abdomino-pelvină la repaus) poate coborî în timpul efortului sub nivelul planşeului pelvin; în aceste condiţii, uretra are o poziţie anormală numai la efort, când apare incontinenţa (ipoteza hamacului).

La femeile cu IUE se observă la efort pe radiografiile de profil pierderea unghiul uretro-vezical posterior, asociată cu pâlnierea joncţiunii cistouretrale („vezicalizarea uretrei proximale"). Pâlnierea permanentă sau numai ocazionată de efort a uretrei se însoţeşte de o scurtare anatomică dar şi funcţională a conductului, porţiunea sa proximală fiind înglobată în vezică, la care se adaugă o alterare a tonusului şi contractilităţii sfincterului neted uretral. Lipsa unghiului normal între uretră şi baza vezicii este caracteristică pentru IUE, iar rotaţia posterioară a axei uretrei este un indicator al severităţii acesteia (Green)..

Au mai fost observate incontinenţe de urină după exces de cofeină, fenotiazine, antihistaminice, blocanţi ai canalelor de Ca^{++}, medicaţii alfa-blocante la hipertensive şi în unele boli neurologice care reduc tonusul de repaus al sfincterului uretrei. În aceste cazuri o operaţie destinată IUE este inutilă, chiar dăunătoare.

Diagnosticul clinic al IUE

Anamneza poate sugera tipul de incontinenţă. Chestionarea bolnavei trebuie să fie minuţioasă privind:
- antecedentele patologice: boli neurologice (traumatism cranian sau lombar, spina bifida, chist sau tumoră vertebrală, scleroză multiplă), sifilis, diabet, anemie pernicioasă, boli urologice (infecţii urinare, malformaţii ale căilor urinare inferioare, litiaza vezicală, tumori, traumatisme), intervenţii în sfera genito-urinară şi influenţa acestora asupra pierderii de urină;
- antecedentele urinare: volumul urinar, frecvenţa micţiunilor în timpul zilei şi nopţii, volumul şi aspectul acestora, dacă bolnava simte nevoia presantă sau dureroasă de a urina, dacă micţiunea este însoţită de usturime sau durere, relaţiile dintre acestea şi tipul de golire (continuu sau întrerupt), dacă pierderea de urină s-a produs încă din copilărie sau mai târziu, după naşteri, dacă bolnava este conştientă de această pierdere, dacă apare când aude sau vede cum curge apa.

Pentru IUE este caracteristică pierderea de urină intermitentă sub formă de jet în timpul unor eforturi: tuse, strănut, râs, sărituri, alergare, ridicarea de greutăţi sau la ridicarea bruscă din pat. La femei mai în vârstă este important de precizat dacă menopauza a coincis cu apariţia sau agravarea pierderii de urină.

Societatea Internațională de Continență (ICS) recomandă evaluarea cu ajutorul calendarelor micționale și pad testelor.

Gradele IUE. După intensitatea efortului, IU a fost împărțită în trei grade:

- gradul I - pierderea de urină apare rar și numai la eforturi mari (sărituri, ridicarea de greutăți, alergat, sport);
- gradul II - pierderea de urină este mai frecventă și apare și la eforturi mai mici (tuse, strănut, râs, mers pe jos);
- gradul III - pierderea de urină este frecventă, supărătoare, produce o adevărată invaliditate, apare și la eforturi cu bolnava culcată sau numai la ridicarea în șezut sau ortostatism și se însoțește de simptome de iritație vulvo-perineală.

Examenul clinic obiectiv se face minuțios, pe aparate și sisteme pentru a identifica eventuale cauze neurologice sau urologice ale incontinenței urinare. Se vor consemna cicatricele intervențiilor anterioare.

Examenul ginecologic se face fără ca în prealabil bolnava să urineze. La inspecția organelor genitale externe se poate observa uneori că vulva este umedă și cu miros de urină, uneori fiind prezente și semne de iritație locală. De cele mai multe ori vulva este dehiscentă, planșeul perineal relaxat și se observă grade variate de prolaps a pereților vaginali, în special colpouretrocel. Un cistocel moderat este mai frecvent asociat cu IUE decât un cistocel voluminos. Când există o cantitate suficientă de urină în vezică, la efortul de tuse sau manevra Valsalva apare pierderea de urină sub formă de jet concomitent cu efortul. Dacă IUE nu este pusă în evidență prin testul menționat, examenul se poate repeta după câteva ore sau după umplerea vezicii cu ser fiziologic.

Examenul cu valvele este destinat excluderii altor cauze de IU: fistule, diverticuli, ectopie ureterală, cicatrice post-operații anterioare pentru prolaps și IUE.

Examenul vaginal digital permite aprecierea gradului de relaxare a planșeului pelvin și tipul de prolaps eventual asociat. În caz de hipermobilitate uretrală (coborârea și rotarea colului vezical în vagin atunci când crește presiunea intraabdominală), se poate aprecia și eficacitatea unei intervenții chirurgicale prin:

- **testul de elevare a colului vezical Bonney-Narik-Marchetti** (cele 2 degete ale examinatorului împingând în sus și înainte, spre simfiză, ridică colul vezical; dacă nu se mai observă pierderea de urină la efortul de tuse, testul este pozitiv). Testul nu este patognomonic pentru o IUE;
- **manevra Ulmsteen** (se comprimă vaginul cu brațele unei pense deschise, de ambele părți ale uretrei în porțiunea mijlocie; dacă nu se mai produce pierderea de urină la efortul de tuse testul este pozitiv). Testul pozitiv este sugestiv pentru eficiența amplasării unei bandelete suburetrale.

Examenele de laborator în IUE

Cuprind în mod obligatoriu:

- examenul de urină şi urocultura;
- studii urodinamice de înregistrare concomitentă a presiunii intra-abdominale şi a presiunilor din vezică şi uretră în diferite poziţii, în repaos şi la efort (cistometria cu CO_2, urodebitmetria, testul Q, uretrocistomanometria);
- examenul video-urodinamic reprezintă metoda cea mai modernă şi completă de evaluare;
- ecografia intravaginală evidenţiază uretra, vezica, colul vezical în repaos şi la efort, simfiza pubiană, reziduul postmicţional;
- examenele urologice, care cuprind uretrocistoscopia, uretrocistografia din faţă şi profil, în repaus şi la efort (evidenţiază vezicalizarea uretrei şi pierderea unghiului uretro-vezical posterior şi permite stabilirea tipului de IUE);
- investigaţiile destinate în mod curent unei intervenţii ginecologice.

Cele mai multe dintre concepţiile moderne consideră investigaţiile urodinamice ca fiind absolut necesare stabilirii diagnosticului definitiv şi indicaţiilor terapeutice la bolnavele cu IUE. Se consideră, de asemenea, că investigarea bolnavei cu incontinenţă şi alegerea tratamentului optim ar trebui să aparţină specialiştilor profilaţi pe uroginecologie.

Diagnosticul diferenţial al IUE

Există multe cauze de incontinenţă de urină, unele în relaţie cu efortul, altele asociate sau în afara acestuia. În vederea adoptării unei conduite corecte, trebuie efectuat un examen clinic atent şi explorări paraclinice şi de laborator pentru a diferenţia IUE genuină de incontinenţe produse de alte boli:

1. **disinergia detrusorului** (de tip I sau II); se caracterizează printr-o pierdere de urină involuntară produsă de contracţia anormală a detrusorului apărută la un volum critic de urină acumulat în vezică, în repaus sau la unele teste de provocare, dar fără creşterea presiunii intra-abdominale. Sunt şi forme mixte, în care instabilitatea detrusorului se asociază cu IUE genuină;
2. **micţiunea imperioasă** (urge incontinence); este o pierdere conştientă de urină atunci când bolnava simte o nevoie imperioasă de a urina şi este cel mai frecvent produsă de o cistită interstiţială, uretro-trigonită sau instabilitate uretrală;
3. **boli ale sistemului nervos central şi periferic**: Altzheimer, scleroză în plăci, epilepsie, tabes dorsal, siringomielie, tumori intracraniene şi sacro-lombare, spina bifida lombo-sacrată, leziuni ale plexului hipogastric inferior

(după chirurgia radicală genitală sau rectală);

4. **malformații** sau **fistule ale tractului urinar inferior**: extrofie vezicală, ureter deschis în vagin sau în uretra distală, diverticul uretral, fistule posttraumatice, post-accidente la nașteri, post-operatorii, radice sau prin tumori; se suspectează o fistulă sau malformație urinară când pierderea de urină este sub formă de scurgere constantă care se amplifică la ridicarea din pat;
5. **sindromul uretral**, caracterizat prin micțiuni frecvente imperioase, disurie, uneori senzație de micțiune incompletă;
6. **pseudoincontinența prin preaplin**, datorată parezei detrusorului, cel mai frecvent postoperatorie;
7. **IUE postmenopauzică și senilă** se produce prin carență estrogenică și atrofie și este adesea asociată cu o IUE genuină.

Evoluția

În general, o IUE netratată are tendința să se agraveze și această agravare este în relație cu frecvența și intensitatea eforturilor care realizează probe Valsalva repetate. După menopauză, mecanismul de închidere uretral este afectat prin reducerea vascularizației submucoasei, atrofia mucoasei și scăderea țesutului elastic și muscular neted. Unele intervenții soldate cu eșecuri agravează o IUE prin denervare, devascularizare și fixare vicioasă cicatriceală.

Tratament

Conduita profilactică a IUE

- asistența corectă a nașterilor pe cale vaginală;
- tratamentul infecțiilor cronice ale tractului urinar inferior (pot produce disinergie de detrusor sau uretră instabilă) înainte de orice intervenție;
- reducere ponderală de 20 — 25% la femei obeze;
- renunțarea la fumat pentru bolnavele fumătoare, tușitoare cronice;
- tratarea corectă a afecțiunilor care cresc presiunea intraabdominală (astm, bronșite cronice, constipația cronică).

Tratamentul medical

Tratamentul IUE trebuie individualizat, ținând cont de cont de particularitățile biologice, psihologice, igienice, economice și sociale ale fiecărei paciente. Modalitațile non-chirurgicale de tratament al incontinenței la efort sunt bazate pe controlul factorilor ce contribuie la apariția acestei condiții.

Tratamentul medical (conservator) include:

- măsuri generale – reducerea factorilor ce agravează problema (obezitate, fumat, aport excesiv de fluide, constipaţia cronică);
- reeducarea vezicii urinare (Frewen) – creşterea intervalului dintre micţiuni şi a volumului acestora;
- reeducarea activă a muşchilor planşeului pelvin prin exerciţii Kegel constând în întreruperea voluntară a jetului urinar în timpul micţiunii; se aplică mai ales la femei tinere cu IUE, forme uşoare sau moderate apărute după naşteri vaginale;
- stimularea electrică (Caldwell) - stimul electric transvaginal sau transrectal care produce contracţia musculaturii planşeului pelvian;
- dispozitivele vaginale - aplicarea pesarelor Smith-Hoodge la bolnave cu IUE şi prolaps restaurează continenţa şi este preferabilă la femeile în vârstă, cu ţesuturi atrofice şi riscuri operatorii;
- terapia injecţională – crearea unui obstacol subvezical, utilizând agenţi resorbabili sau neresorbabili, sub control cistoscopic;
- terapia medicamentoasă este reprezentată de:
  - *agenţii anticolinergici* (imipramină, fenilpropanolamină, pseudoefedrină, efedrină, norefedrină, oxybutinină, dicyclomină) sunt eficace deoarece tonusul uretrei şi colului vezical este menţinut în mare parte prin activitatea alfa-adrenergică a sistemului nervos simpatic;
  - *terapia estrogenică* este aplicabilă la femeile aflate în perioada post-menopauzală, cu atrofie urogenitală secundară deficitului estrogenic şi incontinenţă urinară concomitentă; terapia de substituţie hormonală este parte integrantă a regimului terapeutic, cu excepţia contraindicaţiilor;
  - *antibiotice,* conform antibiogramei în infecţiile urinare.

Tratamentul chirurgical

Deoarece funcţionarea anormală uretro-vezicală este consecinţa viciaţiilor anatomice, soluţia terapeutică este chirurgicală şi constă în restabilirea relaţiilor anatomice normale. Se urmăreşte refacerea suportului uretral şi ridicarea colului vezical într-o poziţie cât mai înaltă, retropubian, care asigură scoaterea joncţiunii uretro-vezicale din zona de presiune intra-abdominală maximă şi repoziţionarea uretrei proximale deasupra planşeului pelvin cu reducerea mobilităţii sale exagerate.

Este semnificativ faptul că până în prezent numărul tehnicilor destinate curei IUE depăşeşte 200. Uneori tratamentul unei IUE face parte dintr-o operaţie mai complexă ca, de exemplu, cura pe cale vaginală a unui prolaps sau se poate asocia unei histerectomii abdominale.

După calea de acces, operațiile pentru IUE se împart în: vaginale, abdominale retropubiene, mixte. Principiul care guverna conduita în IUE până acum 3 decenii era „execută mai întâi o operație pe cale vaginală și numai dacă aceasta nu reușește, mergi pe cale suprapubiană sau mixtă"; astăzi acest principiu nu mai este valabil.

Intervențiile chirurgicale pentru IUE pot fi incluse în patru categorii:

- **colporafia anterioară cu plicaturare suburetrală**;
- operații de suspendare retropubiană a colului vezical și uretrei: **operația Burch** (suspensia colului vezical la ligamentul lui Cooper), **uretrocistopexia Marshall-Marchetti-Krantz** (ridicarea joncțiunii cistouretrale și fixarea sa înapoia simfizei pubiene, concomitent cu alungirea anatomică și funcțională a uretrei și refacerea unghiului posterior uretro-vezical);
- proceduri de suspendare a colului vezical cu ace speciale: ex. operația Perreira (combină suspensia suprapubiană a joncțiunii cisto-uretrale cu o uretroplastie pe cale vaginală);
- operații pentru refacerea suportului uretral: **bandeletele suburetrale** confecționate clasic din aponevroza drepților abdominali, oblicului extern, fascia lata și mai recent din materiale sintetice; eșarfa suburetrală susține colul vezical pe care-l ridică atunci când se produce o creștere a presiunii abdominale ca în timpul tusei, strănutului și altor eforturi fizice; în prezent cele mai utilizate sunt procedeele TOT (Transobturator Tape Sling), în care bandeleta este inserată prin gaura obturatorie și TVT (Tension-Free Vaginal Tape), în care bandeleta este trecută retropubian;
- operații „de salvare": de ex. implantarea unui sfincter urinar artificial.

Endometrioza

Definiția

Endometrioza este definită prin prezența de țesut endometrial compus din glande și stromă, în afara cavității uterine, la nivelul unor situsuri ectopice. Situsurile cele mai frecvente de implantare sunt viscerele pelvine și peritoneul, iar aspectele anatomo-clinice variază mult, de la leziuni minime ale organelor pelvine, până la chisturi masive endometriozice ovariene ce modifică anatomia tubo-ovariană și / sau prezența de aderențe întinse ce implică frecvent intestinul, vezica urinară și ureterul. Țesutul endometrial ectopic prezintă caractere morfologice și funcționale similare celui cu localizare normală, diferența fiind dată de aspectul său de neoformație de tip benign.

Frecvența

Stabilirea incidenței reale a afecțiunii este o problemă dificilă, deoarece standardele clinice actuale susțin că diag-nosticul endometriozei se bazează pe vizualizarea chirurgicală a leziunii. Uneori descoperirea sa este întâmplătoare, cu ocazia unei laparotomii. Deoarece tehnicile de diagnostic nu pot fi aplicate în masă, se consideră că 3-10% dintre femeile cu vârsta între 20 şi 45 de ani sunt probabil bolnave de endometrioză. În România frecvența este de aproximativ 10%.

Endometrioza este evidențiată cu precădere la femeile aflate la vârsta reproducerii ce prezintă dureri pelvine şi infertilitate, dar poate fi observată şi la adolescente şi la femeile în postmenopauză utilizatoare ale terapiei de substituție hormonală. Incidența este crescută în grupurile cu nivel socio-economic înalt, la celibatare sau femeile care prezintă fertilitate redusă, pauciparitate sau nuliparitate, prima sarcină la o vârstă înaintată sau prelungirea funcției ovariene.

Aceste aspecte sugerează faptul că dezvoltarea endometrului ectopic este întreținută de un climat hormonal particular, caracterizat prin stimularea ritmică estro-progesteronică. Sarcina, care înlocuieşte această ritmicitate printr-o secreție continuă, determină fibrozarea situsurilor endometriozice prin distrugerea lor de către macrofage.

Clasificarea

În funcție de localizare, endometrioza poate fi genitală şi extragenitală.

- **Endometrioza genitală** este
  1. internă – uterină;
     – tubară;
     – ovariană;
  2. externă – intraperitoneală, la nivelul ligamentelor rotunde, ligamentelor largi, ligamentelor utero-sacrate, fundului de sac Douglas;
     - extraperitoneală: col, vagin, perineu, spațiul rectovaginal;
- **Endometrioza extragenitală**, cu situarea pe intestin, tractusul urinar, apendice, ombilic, ficat, pleură, plămân, regiunile inghinale, cicatrici post-operatorii.

În funcție de întinderea leziunilor pot fi forme localizate sau forme difuze.

Etiologie

Factorii etiologici şi histogeneza endometriozei nu au fost elucidate. Factorii predispozanți sunt:

- vârsta - apare frecvent în perioada fertilă;
- explorările ginecologice - intervenţii chirurgicale în antecedente;
- afecţiuni ginecologice concomitente – fibromatoză uterină, chist ovarian, retroversie uterină, hiperplazii de endometru;
- infertilitatea – descoperirea endometriozei în cursul intervenţiilor pentru ligatură tubară la paciente asimptomatice arată că pot fi afectate atât femeile infertile, cât şi cele fertile. Nu este clar dacă prezenţa endometriozei peritoneale se corelează direct cu infertilitatea;
- predispoziţia genetică (Simpson, 1990) – explică apariţia mai frecventă şi gradul mai mare de severitate în anumite grupări familiale;

Patogenia

Au fost emise mai multe teorii, mai mult sau mai puţin susţinute de argumente clinice şi experimentale.

Teoria refluxului tubar (Sampson, 1921). Sângele menstrual, conţinând fragmente de endometru viabil, refluează prin trompă şi implantele endometriale se grefează pe organele pelvine. Teoria este argumentată de evidenţierea per laparoscopică a refluxului tubar şi a viabilităţii fragmentelor de endometru menstrual. Pot fi explicate astfel doar o parte dintre localizările genitale.

Teoria diseminării vasculare explică localizările la distanţă prin transport pe cale venoasă (Navratil) sau pe căi limfatice (Halban, Javert).

Teoria diverticulară (Cullen) conform căreia sub influenţa unei hiperestrogenii probabile celulele endometriale se înfundă în miometru, determinând adenomioza.

Teoria dezvoltării din celulele resturilor embrionare care consideră că acestea au potenţialul de a se diferenţia în celule endometriale sub diferite influenţe. Astfel, au fost formulate:

- *teoria metaplaziei epiteliului celomic* (Mayer, 1919), în care celulele celomice formează plaje endometriozice prin procesul de metaplazie, sub influenţa fenomenelor inflamatorii;
- *teoria resturilor de celule mulleriene* (Russel) în care resturile celulare izolate din epiteliului mullerian suferă o transformare de tip endometriozic fiind stimulate prin instalarea menstruaţiei;
- *teoria inducţiei* (Levander) în care se produce transfor-marea endometriozică prin metaplazie imitativă a peritoneului sub influenţa unor produşi rezultaţi din degradarea endometrului ajuns în peritoneu prin reflux tubar.

Teoria imunologică are la bază existenţa modificărilor imunităţii celulare şi umorale observate la pacientele cu endometrioză. Aceste modificări sunt transmise genetic. Reflu-xul tubar transportă în situsuri ectopice fragmentele de endometru, a căror implantare este controlată de răspunsul imun mediat celular. La femeile cu deficite ale imunităţii celulare, implantele de ţesut endometrial reprezintă originea endo-metriozei. Producţia de autoanticorpi pare a fi un fenomen secundar, ca răspuns la dezvoltarea endometrului ectopic. Fenomenele sunt complexe, fiind implicate celule NK, unele citokine (TNF-α, EGF, MDGF), fibronectina, integrinele. Factorii imunologici ar putea explica cel puţin în parte şi infertilitatea asociată endometriozei.

Anatomia patologică

Aspecte macroscopice:

- chistul endometriozic sau *endometriomul* - formaţiune pseudotumorală cu volum variabil, de obicei redus, indivi-dualizată, fără capsulă proprie (fără plan de clivaj faţă de ţesuturile sănătoase din jur), în interiorul căreia se găseşte sânge vâscos, şocolatiu-negricios. Sângele dilată tubii glandulari, rezultând colecţii hematice, izolate sau confluente, albăstrui sau negricioase. Endometriomul reacţionează la secreţia ciclică de estrogeni şi progesteron prin proliferare, sângerare, distensie şi uneori ruptură în peritoneu. Reacţia peritoneală este de formare a numeroase aderenţe.
- *forma difuză* - infiltraţii neregulate, sub formă de pete, noduli sau chişti albăstrui, întinse în suprafaţă, cu limite imprecise, dificil de extirpat chirurgical, ce amplifică procesul intraperitoneal de formare a aderenţelor.

Aspecte microscopice:

- epiteliul este format din celule endometriale care suferă modificări corespunzătoare fazelor ciclului menstrual;
- stroma endometrială este constituită dintr-un corion citogen neuniform repartizat, alcătuit din celule scunde, legate prin prelungiri citoplasmatice, cu nucleul ovoidal, bogat în cromatină;
- fibre musculare netede dispuse în jurul corionului (rareori).

În timpul sarcinii apare o marcată reacţie deciduală.

Diagnosticul clinic pozitiv

Anamneza evidenţiază prezenţa factorilor predispo-zanţi.

Endometrioza trebuie suspicionată la femeile cu subfertilitate, dismenoree, dispareunie sau durere pelvină cronică. Uneori poate fi asimptomatică.

Simptomatologia

Dismenoreea este sugestivă pentru diagnostic prin următoarele caractere:

- este frecvent secundară;
- este localizată în pelvis, cu iradieri inghinale, lombare, rectale;
- apare la sfârşitul menstruaţiei şi chiar ulterior;
- iniţial are un caracter surd şi creşte progresiv în intensitate, devenind violentă, penibilă, invalidantă. Se diferenţiază de durerea din inflamaţie, a cărei intensitate scade în timpul menstruaţiei.

Durerea pelvină difuză sau localizată este prezentă la 75% din cazuri. Variabilă ca intensitate, este mai importantă în implanturile peritoneale, în care apare ruptura chisturilor cu revărsarea unei cantităţi de sânge în peritoneu sau în procesele întinse de fibroză, în care se produce mărirea de volum a chisturilor într-o zonă cu distensie limitată.

Dacă volumul de sânge revărsat este mare, durerea are caracter acut, ca în sarcina ectopică complicată cu inundaţie peritoneală.

În evoluţia bolii se formează aderenţe între uter si organele adiacente, apărând aspectul de „pelvis îngeţat", în care durerea este similară celei din inflamaţiile pelvine.

Dispareunia, mai accentuată în faza premenstruală, este explicată de îngroşarea ligamentelor utero-sacrate şi de dise-minarea implanturilor în fundul de sac Douglas.

Sângerările menstruale anormale sunt prezente la 50% din cazuri şi sunt explicate de disfuncţiile ovariene.

Disuria şi **hematuria ciclică** sunt explicată de leziuni ale peretelui vezical, în special în zona trigonului, iar **rectalgia** şi apare în diseminări la nivelul septului recto-vaginal sau ale peretelui rectal.

Semnele fizice

La multe femei cu endometrioză nu se descoperă nici o anomalie în cursul examenului clinic.

Leziunile superficiale sunt uşor evidenţiate prin inspecţie şi palpare. Apar sub forma unor tumefacţii cu caracter chistic, de culoare variabilă (roşie-albăstruie, hematică, verzuie sau brună), dureroase la palpare. Sunt mai bine evidenţiate perimenstrual. Vulva, vaginul, cervixul trebuie examinate pentru orice semn de endometrioză, deşi apariţia endometriozei în aceste arii este rară.

Leziunile profunde sunt mai greu de identificat. Trebuie precizate volumul tumorii, sensibilitatea, gradul de extensie în suprafaţă şi în profunzime. Examinarea clinică poate avea rezultate fals negative.

În cazurile mai avansate, uterul este frecvent fixat în retroversie, iar mobilitatea ovarelor si trompelor este redusă. Confirmarea prezenţei endometriozei profunde infiltrative în fundul de sac şi septul rectovaginal trebuie căutată în cursul perioadelor menstruale. De aceea, diagnosticul de endometrioză trebuie confirmat întotdeauna prin biopsia leziunilor suspecte efectuată laparascopic.

Semnele funcţionale cât şi cele fizice prezintă o evoluţie ciclică. Din acest motiv pacienta trebuie examinată pre şi postmenstrual, pentru a sesiza diferenţele.

Explorările paraclinice

1. ***Colposcopia*** este obligatorie şi permite depistarea leziunilor cervicale şi vaginale.

2. ***HSG*** cu substanţe hidrosolubile este utilă în diagnosticul adenomiozei şi al localizărilor tubare. În adeno-mioză apar pete pe marginea uterului, mici digitaţii, perpendiculare pe cavitatea uterină, aspect de „boabe de vâsc" la nivelul coarnelor. Endometrioza tubară oferă imagini de „tufiş" sau de „spiţe de roată".

3. ***Celioscopia*** este utilă în localizările tubare, ovariene şi peritoneale. Aceasta trebuie să includă inspecţia la nivel intestinal, vezical, uterin, tubar, ovarian, a Douglas-ului şi ligamentului larg.

Laparoscopic se găsesc leziuni tipice ale suprafeţelor seroase ale peritoneului, de culoare neagră, negru-brun, noduli albăstrui sau chisturi mici ce conţin hemoragii vechi, înconjurate de un grad variabil de fibroză. Endometrioza se poate prezenta şi prin leziuni discrete inclusiv implante roşii (peteşiale, veziculare, polipoide, hemoragice, în formă de flacără), vezicule seroase sau clare, plăci albe sau cicatrici, decolare peritoneală galben-cenuşie şi aderenţe subovariene. Se localizează cu predilecţie pe faţa posterioară a istmului uterin şi la nivelul ligamentelor utero-sacrate.

Diagnosticul de endometrioză ovariană prin inspecţia atentă şi completă a ambelor ovare poate fi dificil în stadii avansate ale bolii datorită aderenţelor. În endometrioza superficială leziunile pot fi tipice sau discrete. Chisturile endometriozice ovariene mai mari sunt situate de obicei pe suprafaţa anterioară a ovarelor şi asociate cu retracţie, pigmentare, aderenţe la peritoneu. Ele conţin frecvent un lichid gros, vâscos, cenuşiu-închis compus din hemosiderină. Deoarece acest fluid poate fi întâlnit şi în chisturi de corp galben hemoragic sau neoplazii, este necesară biopsia pentru diagnostic.

Endometrioza tubară se prezintă sub formă de hidrosalpinx sau noduli localizaţi în zona istmică. Se face diagnosticul difenţial cu leziunile inflamatorii.

În adenomioză, uterul este hipertrofiat cu suprafaţa netedă sau boselată, violacee. Uneori sunt prezente formaţiuni chistice brune, caracteristice.

Cistoscopia, retoscopia, examenele radiologice sunt utile în formele extragenitale.

Histeroscopia, efectuată la începutul ciclului menstrual, permite evidenţierea imaginilor diverticulare din adenomioză.

Ecografia, recomandată de unii autori, evidenţiază imagini chistice neregulate, de 5-7mm, care întrerup ecourile fine şi continui ale uterului.

Dozarea CA 125, marker al derivatelor epiteriului celomic, frecvent asociat carcinoamelor epiteliale non-mucinoase ovariene, a fost evidenţiat ca fiind semnificativ crescut la femeile cu endometrioză, dar şi în cursul perioadei menstruale. Motivul acestor creşteri nu este cunoscut. S-a presupus că leziunile de endometrioză conţin o cantitate mai mare de CA 125 decât endometrul normal, şi că inflamaţia asociată poate conduce la creşterea eliminării de CA 125. Sensibilitatea scăzută (20-50%) a acestui test îi limitează utilizarea clinică pentru diagnosticul endometriozei, dar determinările seriate pot prognoza reapariţia după tratament. Concentraţiile CA 125 scad după terapia medicală şi chirurgicală combinată sau în cursul tratamentului cu danazol, agonişti de GnRH sau gestrinonă, dar nu cu medroxiprogesteron acetat sau placebo şi cresc până la nivelurile anterioare tratamentului la 3, 4 sau 6 luni după încetarea terapiei.

Examenul histopatologic precizează diagnosticul de certitudine. Endometrioza microscopică se defineşte prin prezenţa stromei, glandelor endometriale şi sângelui în interiorul tumorii.

Formele anatomo-clinice

Endometrioza uterină (adenomioza) reprezintă 50% din cazurile de endometrioză şi constă în prezenţa ţesutului endometrial în plin miometru. Sunt descrise 2 tipuri:

- tipul fibromiom, caracterizat prin menometroragii şi uter mărit de volum, cu suprafaţa netedă sau boselată. Ulterior apar fixitatea, infiltrarea parametrelor şi a spaţiului recto-vaginal, sensibilitatea şi duritatea fundului de sac Douglas;
- tipul retroversie, în care apar retroversie fixă şi dispareunie severă, iar în regiunea istmică formaţiuni nodulare, cu contur neprecis, infiltrarea ligamentelor utero-sacrate şi a spaţiului recto-vaginal.

Endometrioza ovariană apare sub forma chisturilor cu aspect specific, localizate superficial sau profund. Se produc aderenţe cu organele vecine.

Endometrioza pelvi-peritoneală se prezintă sub forma unor insule endometriozice localizate la nivelul ligamentelor utero-sacrate şi în spaţiul recto-vaginal. Are tabloul clinic cel mai bogat. Iniţial apare un mic nodul situat, de obicei, retrocervical. Evoluţia în suprafaţă şi în profunzime a leziunilor duce la extensia acestora la rect, parametre, uretere, ligamente largi, ovare, fundul de sac Douglas, ceea ce constituie endometrioza profundă a pelvisului. Clinic se manifestă prin algomenoree, dispareunie, rectalgii, tenesme vezicale. La examenul fizic apare aspectul de "pelvis îngheţat".

Endometrioza cervicală şi vaginală prezintă aspecte caracteristice ce pot fi evidenţiate prin EVV şi EVD, completate cu explorările paraclinice.

Endometrioza cu localizare extragenitală, deşi frecvent asimptomatică, trebuie suspicionată atunci când durerea, sau o masă palpabilă, apar în afara pelvisului după un model ciclic. Endometrioza ce implică tractul intenstinal (mai ales colonul şi rectul) este cea mai comună formă extrapelvină a bolii şi poate cauza durere abdominală şi lombară inferioară, distensie abdominală, sângerare rectală ciclică, constipaţie şi obstrucţie. Endometrioza pulmonară se poate manifesta prin pneumotorax, hemotorax sau hemoptizie în cursul menstruaţiei. Endometrioza ombilicală trebuie suspicionată atunci când pacienta prezintă o masă palpabilă însoţită de durere ciclică în aria ombilicală.

Clasificarea stadială

Examenele clinice şi paraclinice permit evaluarea leziunilor, utilă pentru stabilirea tratamentului şi pentru apre-cierea prognosticului. Cea mai utilizată este clasificarea Societăţii Americane de Fertilitate (1985), care are la bază un sistem de punctaj pentru o serie de parametri: dimensiunile (sub 1 cm, între 1 şi 3 cm, peste 3 cm), localizarea leziunilor, uni sau bilateralitatea, prezenţa sau absenţa aderenţelor, aspectul acestora. Se obţine un scor care apreciază severitatea afecţiunii:

- forma minimă = gradul I (scor 1-5);
- forma uşoară = gradul II (scor 6-15);
- forma moderată = gradul III (scor 16-40);
- forma severă = gradul IV (scor peste 40).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- afecţiuni inflamatorii pelvine;
- abdomen acut de diverse cauze: sarcina ectopică, torsiunea unei tumori pelvine (chist ovarian, fibrom uterin subseros pediculat);
- fibromatoza uterină;
- neoplasme cu extensie pelvină;
- ocluzie intestinală.

Evoluţia şi complicaţiile

Endometrioza este o boală cu evoluţie progresivă, excentrică şi infiltrativă. În cursul sarcinii, leziunile tind să se mărească în primul trimestru şi să regreseze ulterior. Stabilirea unei stări pseudogestaţionale prin administrarea exogenă de agenţi progesteronici s-a bazat pe ideea că ameliorarea simptomatică se poate produce prin decidualizarea implantelor endometriale.

Complicaţiile date de evoluţia şi localizarea endometriozei sunt:

- ocluzii intestinale şi ureterale, în endometrioza pelvină;

- torsiunea chisturilor endometriozice;
- ruptura chisturilor endometriozice este mai frecventă; ruptura intraperitoneală lentă se manifestă similar cu hema-tocelul retrouterin, ruptura intraperitoneală subacută se manifestă similar cu ocluzia intestinală, iar ruptura acută, cu evacuarea unui volum mare de sânge mimează inundaţia peritoneală;
- infertilitatea, explicată prin obstrucţii, alterarea motilităţii tubare, dispareunie, cicluri anovulatorii, fenomene immune care însoţesc leziunile;
- transformarea malignă, care este foarte rară.

Tratament

Tratamentul profilactic se referă la controale periodice, evitarea manevrelor instrumentale în timpul menstruaţiei, asigurarea drenajului sângelui menstrual în stenozele cervicale sau în deviaţiile uterine accentuate. Sarcina are efect benefic mai ales asupra persoanelor care prezintă factori favorizanţi.

Tratamentul curativ se bazează pe două postulate: nu se tratează pacienta cu endometrioză (chiar confirmată) dacă nu există acuze subiective sau dorinţa de a procrea şi actul chirurgical va avea drept obiectiv conservarea sau restaurarea morfologiei şi a funcţiilor organelor de reproducere.

Tratamentul poate fi medical sau chirurgical.

Tratament medical

1. Contraceptivele orale combinate induc o stare de pseudogestaţie determinând atrofia endometrului ectopic, reducerea dismenoreei şi durerii pelvine. Scăderea sângerărilor menstruale, frecventă la femeile ce folosesc contraceptive orale, poate reduce cantitatea menstruaţiei retrograde şi deci riscul progresiei bolii. Se produce o pseudodecidualizare a ţesutului endometrial, necrobioza şi absorbţia sa. Din păcate nu există certitudinea că terapia mendicamentoasă cu contraceptive orale oferă tratamentul definitiv. Se recomandă formele minidozate cu administrare continuă timp de 6-9 luni.

2. Progestativele determină suprimarea funcţiei hipotalamo-hipofizare, inducând amenoree, anovulaţie şi decidualizare endometrială. Aceştia pot fi derivaţi de 19-nortestosteron (norethisteron, norethisteron acetat, norgestrel, linestrenol) sau derivaţi de C-21 progesteron (medroxi-progesteron acetate, megestrol acetate, didrogesteron), sub formă de comprimate cu administrare orală zilnică sau preparate injectabile cu acţiune de lungă durată. Medroxiprogesteron acetat, cel mai studiat preparat, este eficient începând cu doza de 30 mg/zi, care poate fi crescută în funcţie de răspunsul clinic şi caracterul sângerării. Administrarea intramusculară se face în doză de 100-200 mg/lună sau la fiecare 3 luni. Megestrol acetat a fost administrat în doze de 40 mg/zi cu rezultate bune. Efectele adverse ale progestinelor includ greaţă, creştere în greutate, retenţie lichidiană şi sângerări genitale.

Gestrinona este un derivate de 19-nortestosteron cu proprietăţi androgenice, antiprogesteronice, antiestrogenice şi antigonadotrope. Se administrează în doze de 1,25-2,5 mg de 2 ori pe săptămână.

3. Antigonadotrofinele sintetice determină atrofia endometrului ectopic prin inducerea unei pseudomenopauze. Preparatul utilizat este Danazolul (tablete de 200 mg). Efectul este legat de scăderea descărcărilor pulsatile de GnRH cu reducerea consecutivă a nivelelor bazale de FSH şi LH. Steroidogeneza ovariană este inhibată atât datorită nivelurilor reduse de gonadotrofine, cât şi efectului inhibitor direct al preparatului asupra enzimelor implicate în steroidogeneză. Se administrează 400-800 mg/zi, din prima zi a ciclului menstrual, timp de 6 luni. Efectele adverse sunt legate de hipoestrogenism (retenţie hidrică, vaginită atrofică, hipotrofie a sânilor, dispareunie, crampe musculare, labilitate psihică, bufeuri) şi hiperandrogenism (acnee, câştig ponderal, hirsutism, seboree, îngroşarea vocii).

4. Agoniştii de GnRH sunt derivaţi ai gonadotrofinelor naturale care în cazul administrării continue induc o „hipofizectomie" medicamentoasă. Efectul lor se bazează pe un mecanism de „down-regulation" prin care agoniştii de GnRH se fixează pe receptorii celulari pentru gonadotrofine, iniţial stimulând activitatea celulară, pentru ca apoi să determine reducerea numărului de receptori şi inducerea hipogo-nadotropismului prin deficit de receptori. Preparatele utilizate sunt: Buserelin, Goserelin, Nafarelin, Leuprolid, Tryptorelin. Aceste medicamente sunt inactive pe cale orală şi trebuie administrate intramuscular, subcutanat sau intranazal, zilnic sau în formă de injecţii-depot. Cel mai bun efect terapeutic este frecvent obţinut prin asocierea cu estradiolul, deoarece inhibiţia pronunţată a estradiolului induce pierdere osoasă. Doza zilnică de agonist GnRH poate fi controlată prin monitorizarea nivelurilor estradiolului. Efectele secundare sunt amenoreea, atrofia endometrială, simptome menopauzale (bufeuri, scăderea libidoului, uscăciune vaginală).

Terapia medicamentoasă poate fi necesară şi post-operator la pacientele cu rezecţie chirurgicală incompletă şi durere persistentă. Tratamentul trebuie administrat cel puţin 3-6 luni, iar ameliorarea durerii poate fi uneori de scurtă durată, datorită recurenţei endometriozei. Concepţia nu este posibilă sau este contraindicată în cursul tratamentului medicamentos al endometriozei.

Tratamentul chirurgical

Este indicat în:

- terapia medicamentoasă ineficientă;

- formele clinice acute (rupturi de chisturi endo-metriozice);
- formele moderate şi severe.

Tratamentul chirurgical se poate realiza prin celioscopie sau prin laparotomie şi poate fi conservator sau radical.

1. **Chirurgia conservatoare** încearcă să conserve morfologia şi funcţionalitatea aparatului reproductiv şi se adresează pacientelor sub 35 de ani, cu endometrioză simptomatică şi leziuni mici, când există dorinţa apariţiei unor sarcini.

Chirurgia celioscopică poate realiza excizia, coagularea sau vaporizarea cu laser a tuturor leziunilor endometriozice vizibile şi aderenţelor asociate.

2. **Chirurgia radicală** este indicată pacientelor peste 35-40 ani cu forme severe, la care nu se pune problema apariţiei unei sarcini. Procedurile radicale constau în histerectomia totală cu anexectomie bilaterală. Postoperator, uneori poate fi necesară terapia de substituţie hormonală cu estrogeni, caz în care riscul endometriozei reziduale este neglijabil. Terapia de substituţie hormonală se va începe la 3 luni după intervenţia chirurgicală. Radioterapia nu mai este de actualitate.

Recurenţa

Endometrioza tinde să reapară dacă nu este aplicată procedura chirurgicală definitivă. Rata recurenţei este de aproximativ 5-20% pe an şi atinge o rată cumulată de 40% după 5 ani, indiferent de metoda terapeutică folosită.

Luând în considerare faptul demonstrat clinic al efectului benefic al sarcinii asupra afecţiunii, în cazurile cu endometrioză minimă, uşoară sau moderată şi infertilitate, la pacientele care doresc o sarcină, se pot utiliza metodele de reproducere asistată, de la creşterea nespecifică a fertilităţii, hiperstimulare ovariană controlată cu inseminare intrauterină, trasferul intrafallopian al gametului (GIFT) până la fertilizarea in vitro. Utilizarea Danazolului, Gestrinonei sau agonştilor GnRH la femeile cu endometrioză înainte de fertilizarea in vitro ameliorează rata de succes a metodei.

5

PLANIFICAREA FAMILIALĂ

Conf. Dr. Iolanda-Elena Blidaru

Reprezintă limitarea dimensiunilor familiei şi a fost practicată prin diferite metode din cele mai vechi timpuri. Planificarea familială are un aspect social şi naţional legat de creşterea populaţiei, şi un aspect personal, ea constituind o decizie a cuplului, care nu trebuie nici forţat, nici lipsit de accesul la mijloacele contraceptive, în condiţiile unei informări corecte. Datorită puternicelor implicaţii sociale, religioase şi politice în activitatea de planificare familială, sunt interesate şi implicate numeroase categorii profesionale: medici de familie, ginecologi, pediatri, endocrinologi, sexologi, psihiatri, sociologi, psihologi, asistenţi sociali, jurişti, profesori şi reprezentanţi ai mass-media etc.

În prezent, activitatea de planificare familială are un conţinut mai larg, îndeplinind următoarele obiective:

- contracepţia, pentru evitarea apariţiei sarcinilor nedorite, spaţierea naşterilor cu alegerea momentului optim pentru o nouă sarcină şi evitarea sarcinilor cu risc crescut pentru mamă şi făt;
- diagnosticarea sarcinii şi dispensarizarea gravidei;
- întreruperea cursului sarcinii prin avort la cerere sau în scop terapeutic;
- depistarea şi tratarea bolilor cu transmitere sexuală, inclusiv SIDA, şi a infecţiilor genitale;
- diagnosticul infertilităţii cuplului;
- depistarea neoplasmelor genito-mamare;
- sfatul conjugal şi genetic;
- counselling-ul tulburărilor sexuale;
- tratamentul menopauzei etc.

Contracepţia

Este o importantă metodă de planificare familială integrată în medicina profilactică şi constă în prevenirea apariţiei sarcinii prin utilizarea de mijloace contraceptive.

Clasificare

Metodele contraceptive se pot clasifica după mai multe criterii:

- în funcţie de **utilizator** sunt feminine sau masculine;
- în funcţie de **durată** sunt temporare (reversibile) sau permanente (definitive);
- în funcţie de **mijlocul contraceptiv** utilizat sunt: hormonale, mecanice, chimice, chirurgicale, naturale sau mixte.

Stabilirea gradului de fiabilitate a diferitelor metode contraceptive se face prin calcularea indicelui Pearl, după formula:

$$\frac{\text{numărulsarcinilornedorite(accidentde)}}{\text{numărultotal al lunilor de expunere la apariţiasarcinii}}\cdot 1200$$

Rezultatul se exprimă prin rata de eşecuri la 100 femei/an.

Calităţile unui contraceptiv ideal sunt: siguranţa completă, eficacitatea contraceptivă 100%, absenţa efectelor secundare, reversibilitatea rapidă şi uşoară, preţul scăzut sau chiar gratuitatea, dispariţia necesităţii controlului medical, uşurinţa utilizării, independenţa faţă de momentul contactului sexual, un bun control al ciclurilor menstruale, lipsa efectelor negative asupra libidoului, disponibilitatea universală, acceptabilitatea din punct de vedere al concepţiilor religioase, politice, etice, asocierea unor efecte non-contraceptive pozitive, cum ar fi efectele favorabile asupra tegumentelor şi părului, ameliorarea dismenoreei şi a sindromului premenstrual.

Deoarece nici unul dintre contraceptivele cunoscute şi utilizate până în prezent nu întruneşte total aceste calităţi, ele având avantaje şi dezavantaje şi unele efecte secundare, aplicarea unei metode contraceptive este o problemă strict individuală şi strâns legată de motivaţia persoanei care solicită, ceea ce face ca prima etapă obligatorie de parcurs în aplicarea contracepţiei să fie sfatul contraceptiv.

Sfatul contraceptiv (Counselling)

Se realizează în cazul unor discuţii cu unul sau ambii membri ai cuplului, în cursul cărora sunt oferite informaţii şi opinii specializate asupra metodelor contraceptive şi sunt evidenţiate problemele şi circumstanţele individuale ale persoanei sau cuplului ce solicită contracepţia.

Participarea activă şi voluntară a pacientei în procesul de soluţionare a solicitărilor sale este deosebit de importantă, deoarece asigură succesul şi continuitatea utilizării metodei alese, prin intervenţia factorului motivaţie personală. Deci decizia aparține pacientei, după o informare prealabilă.

Metodele contraceptive

A. Contracepția hormonală
B. Contracepția intrauterină (dispozitivele intrauterine)
C. Contracepția prin metode de barieră
D. Contracepția prin metode naturale
E. Sterilizarea chirurgicală voluntară
F. Contracepția în situații particulare: la adolescente, la femeile peste 35 de ani în timpul alăptării, contracepția la femeile cu boli cronice, contracepția postcoitală.

Contracepția hormonală

Definiție

Reprezintă utilizarea în scop contraceptiv a hormonilor steroidieni sexuali. A fost introdusă la începutul anilor '60 de Gregory Pincus. Primele contraceptive orale introduse conțineau doze mari de estrogeni și progestine, care ulterior au fost gradat și semnificativ diminuate, ducînd la reducerea efectelor secundare.

Forme:

- Contracepția orală prin:
  - pilula combinată estro-progestinică (COC)
  - pilula cu progestină (minipilula) (POP)
  - preparatele lunare
- Contracepția injectabilă de lungă durată
- Contracepția prin implant hormonal
- Contracepția transdermală
- Contracepția prin inel vaginal ce eliberează hormoni

Contracepția orală

În compoziția contraceptivelor orale intră două categorii de substanțe biologic active:

- un estrogen, sub formă de etinilestradiol; mestranolul, un estrogen mai slab care pentru a fi activ este convertit în etinilestradiol în organism nu mai este utilizat;
- o progestină, care poate fi de trei categorii:

a) derivați de 19-nortestosteron, încadrați din punct de vedere al structurii

în estrani şi gonani, avînd o bună acţiune progestagenică şi o uşoară acţiune androgenică; ei pot fi clasificaţi ca aparţinând generaţiei I (norethisteron, noretisteron acetat, linestrenol, ethinodiol diacetat), generaţiei a II-a (levonorgestrel) sau generaţiei a III-a (desogestrel, gestodene, norgestimate şi dienogest), ultimele având proprietăţi mai asemănătoare cu progesteronul, fiind practic lipsite de efecte androgenice şi asupra metabolismului;
b) derivaţi de 17 alfa-hidroxiprogesteron, cu repre-zentanţii clormadinon acetat şi ciproteron acetat, care alături de acţiunea progestagenă, prezintă o puternică acţiune antiandrogenică;
c) derivaţi de spironolactonă, cu drospirenona drept reprezentant.

Contraceptivele orale combinate (COC)

Pilula combinată estro-progestativă conţine ambele tipuri de steroizi:

- între 15 şi 35 μg de estrogeni pe pilulă;
- 150 μg levonorgestrel sau desogestrel sau o altă progestină care să nu depăşească 1 mg norethisteron sau echivalenţii acestuia.

Multiplele formule în care acestea sunt combinate le împart în următoarele categorii:

- *Pilula monofazică*: conţine cantităţi constante de estrogeni şi progestină, care sunt administrate zilnic timp de 21 sau 22 zile, urmate de un interval liber în care apare „menstruaţia". Cel mai frecvent model este de 21 zile, urmat de 7 zile pauză, în care nu se iau pilule sau cele destinate acestei perioade conţin placebo, fier sau vitamine. Experienţa practică a arătat că pot exista variaţii foarte mari ale nivelurilor serice de hormoni steroizi la diferite femei care au primit aceeaşi pilulă.
- *Pilula secvenţială sau bifazică* implică de asemenea administrarea timp de 20-22 zile a unei combinaţii estro-progestinice, dar în primele 11 zile estrogenul este asociat cu doze mici de progestină, iar în următoarele 10 zile doza pentru ambele substanţe este cea din pilula combinată monofazică. Intervalul liber se menţine. Acest tip de pilule nu mai este folosit decât în mod excepţional.
- *Pilula trifazică* conţine o combinaţie variabilă de estro-progestină, de ex.: 6 zile etinilestradiol 30 μg + levonorgestrel 50 μg, 5 zile etinilestradiol 40 μg + levonorgestrel 75 μg, 10 zile etinilestradiol 30 μg + levonorgestrel 125 μg + 7 zile pauză, sau combinaţii echivalente, care urmăresc prin această variaţie a nivelurilor hormonale mimarea modificărilor fiziologice, în special ale endometrului. Datorită faptului că doza totală de progestină administrată într-un ciclu este mai mică decât în celelalte variante, preparatele trifazice

sunt utile în cazurile cu tulburări metabolice.

Mecanismul de acțiune contraceptivă al pilulei combinate

Toate metodele contraceptive care utilizează steroizi acționează printr-o îmbinare a efectelor directe şi indirecte la nivel ovarian, endometrial şi cervical. Acțiunea principală a pilulei combinate este inducerea anovulației prin inhibarea hormonului hipofizar FSH, deci prin inhibarea maturării foliculare la nivel ovarian şi prin abolirea feed-back-ului pozitiv determinat de estrogeni, care este elementul fiziologic de declanşare a descărcării de LH.

Mucusul cervical este afectat în special de progestina şi transformat într-un mediu ostil, impenetrabil pentru spermatozoizi, prin diminuarea secreției şi creşterea vâscozității sale. Este de asemenea redusă şi receptivitatea endometrială față de blastocist, endometrul suferind transformări specifice de tipul hipotrofie glandulară progresivă, pseudodecidualizare stromală cu infiltrat mastocitar şi absența diferențierii arterelor spiralate, care îl fac impropriu nidației. Norsteroizii inhibă motilitatea tubară, reduc amplitudinea şi frecvența mişcărilor cililor endotubari şi reduc tonusul bazal al trompei, elemente care contribuie la împiedicarea fertilizării. Aceste ultime mecanisme acționează susținând efectul ovarian principal.

Sângerarea de privațiune care apare în intervalul liber nu este o menstruație adevărată, deoarece ciclul menstrual normal, controlat pe axa hipotalamo-hipofizo-ovariană, este abolit în cursul utilizării pilulei combinate.

Absorbția hormonilor steroidieni

Datorită ciclului entero-hepatic al hormonilor steroidieni, absorbția, metabolizarea ulterioară şi deci nivelele serice active sunt mult influențate de:

- flora intestinală normală; antibioticele cu spectru larg care o distrug (ampicilina, tetraciclinele) duc la reducerea nivelurilor de etinilestradiol, reducând astfel eficacitatea pilulei combinate;
- condițiile locale gastro-intestinale; diareea, vărsăturile reduc nivelurile de estrogen şi progestină;
- metabolismul hepatic; creşterea nivelurilor sale de către medicamentele inductoare enzimatice (rifampicina, barbituricele, anticonvulsivantele, fenilbutazona, spirono-lactona etc.) diminuă efectul contraceptiv.

Eficacitatea pilulelor combinate

Este deosebit de înaltă, cu condiția utilizării corecte.

Rata eşecurilor variază între 0,2-1 la 100 femei/an, fiind explicată în majoritatea cazurilor de greşeli în administrare (pilula uitată).

Efectele sistemice ale contracepției orale

- **Efectele benefice contraceptive,** adică avantajele, sunt:
  - eficacitatea înaltă
  - neinterferarea cu activitatea sexuală
  - buna acceptabilitate
  - reversibilitatea

- **Efectele benefice non-contraceptive:**
  - dispariţia tulburărilor de ciclu menstrual, scăderea cantităţii de sânge pierdută la menstruaţie cu corectarea anemiei, dispariţia dismenoreei, sindromului premenstrual şi intermenstrual;
  - reducerea riscului pentru afecţiunile inflamatorii pelvine;
  - reducerea incidenţei sarcinilor ectopice, chisturilor ovariene funcţionale şi endometriozei;
  - reducerea riscului şi incidenţei cancerului ovarian şi de endometru;
  - reducerea incidenţei afecţiunilor benigne ale sânului.

- **Efectele adverse** ale contraceptivelor orale combinate implică următoarele categorii de afecţiuni: boli cardio-vasculare, afecţiuni hepatice, unele tumori, efecte endocrine, metabolice, efecte secundare minore şi complicaţii.

a) bolile cardiovasculare

Afecţiunile legate de utilizarea contraceptivelor orale combinate sunt: trombozele venoase, inclusiv accidentele cerebro-vasculare, embolia pulmonară, hipertensiunea arterială, coronaropatiile incluzând infarctul de miocard. Riscul apariţiei acestor complicaţii este mult crescut de fumat, vârsta de peste 35 de ani şi durata de utilizare. Deoarece estrogenii sunt consideraţi ca factori responsabili ai acestor afecţiuni, actualmente sunt recomandate pilulele cu doze cât mai mici, respectiv de 30-35 µg sau doar 20 µg etinilestradiol (Logest, Mercilon). Se impune şi identificarea factorilor de risc.

b) afecţiunile hepatice, a căror incidenţă este corelată cu contraceptivele estro-progestative, sunt: adenomul hepatic, carcinomul hepatocelular, litiaza biliară. Riscurile cresc în paralel cu dozele din pilulă, durata utilizării, vârsta, patologia hepatică preexistentă (hepatita B).

c) patologia tumorală

Dacă în cazul tumorilor benigne ale sânului, fibromatozei uterine şi neoplasmelor de ovar şi endometru, contraceptivele orale combinate s-au dovedit a avea un efect protector, utilizarea îndelungată a acestora (peste 5 ani), asociată şi cu alţi factori de risc (bolile cu transmitere sexuală, parteneri sexuali multipli, fumatul, debutul precoce al vieţii sexuale, primiparitatea tardivă, prezenţa factorului familial, tipul şi doza steroizilor utilizaţi) determină un risc crescut pentru neoplasmul cervical, displaziile cervicale, neoplasmul de sân şi melanoame. Datele asupra acestor corelaţii sunt însă contradictorii.

d) efectele endocrine

Eliberarea gonadotrofinelor hipofizare, ca şi activitatea endocrină ovariană sunt suprimate de contraceptivele orale combinate.

Producţia de insulină, hormon de creştere, steroizi cortico-suprarenalieni, hormoni tiroidieni şi prolactină este crescută.

Revenirea la o fertilitate normală poate fi întârziată uneori la 2-3 luni după întreruperea COC, dar acestea nu induc infertilitate permanentă.

Amenoreea secundară apărută uneori după întreruperea COC la femei aparţinând categoriilor de vârstă extremă a perioadei fertile reprezintă de fapt relevarea tendinţei naturale a acestora la amenoree, care a fost camuflată în timpul utilizării pilulei.

e) efectele metabolice

S-a observat **o** reducere a toleranţei la glucoză, fără a se putea afirma rolul diabetogen al COC. Creşterea în greutate este legată de creşterea apetitului şi de efectul anabolic produs de modificările metabolismului cortizolului. Ea poate fi evitată printr-o dietă adecvată şi utilizarea unor preparate cu doze mici.

Metabolismul lipidic este influenţat atât de estrogeni, cât şi de progestine. În special, derivaţii de 19-nortestosteron, cresc fracţiunile lipoproteice cu densitate mică ale colesterolului şi le scad pe cele cu densitate înaltă. Acest posibil efect aterogenic este contracarat de estrogeni, dar se manifestă totuşi în cazul prezenţei şi a altor factori favorizanţi ca: obezitatea, fumatul, consumul de alcool, stressul, fiind apanajul pilulelor combinate cu doze mai mari.

Efecte adverse minore şi complicaţii

1. **depresia** indusă de progestine este legată de alterarea metabolismului triptofanului, care determină scăderea nive-lelor piridoxinei. Se combate prin administrarea de vitamina B6 (piridoxină) sau schimbarea pilulei, cu o formulă conţinând alt progestină. Tulburările disforice ale pacientelor cu sindrom premenstrual se ameliorează datorită utilizării contraceptivelor orale şi în special a modului de administrare reprezentat de ciclurile extinse. Un exemplu este reprezentat de cura de 24 de zile cu drospirenonă denumită „YAZ”, care a fost recent aprobată în SUA pentru tratamentul simptomelor fizice şi emoţionale din cadrul sindromului disforic premenstrual în forma sa severă. O altă pilulă cu utilizare de 24 de zile conţinând clormadinon acetat şi 20 µg etinilestradiol este pe cale de a fi introdusă pe piaţă.
2. **modificările de libidou** constatate la o parte dintre femeile care utilizează COC pot fi în ambele sensuri. Comportamentul sexual poate fi explicat atât prin nivelul steroizilor circulanţi, cât şi prin factorii psihogeni.
3. **teratogenitatea** este nulă la femeile care prezintă o sarcină după întreruperea COC, iar la femeile care, din ignoranţă sau în speranţa unui efect

abortiv, continuă să-şi administreze pilula după apariţia unei sarcini, riscul este de aproximativ 7 la 10.000 de naşteri.

4. **tulburări de cauză vasculară** retiniană sau cerebrală sunt contraindicaţii pentru COC.

5. **greţurile şi vărsăturile.** Greţurile pot apărea la începerea pilulei, iar vărsăturile sunt rar întâlnite. Admi-nistrarea pilulei seara târziu şi scăderea dozei de estrogeni înlătură greţurile. Deşi pot reapărea la începutul fiecărui ciclu, au tendinţa de a dispărea spontan pe măsură ce se continuă administrarea.

6. **cefaleea** este foarte variabilă. Prezenţa sa în zilele fără pilulă are semnificaţia cefaleei premenstruale, iar cea din zilele de administrare a pilulei indică recomandarea de COC trifazice. Migrenele preexistente contraindică metoda.

7. **infecţiile urinare** sunt mai frecvente, datorită probabil unei frecvenţe mai mari a contactelor sexuale.

8. **dereglările menstruale**
   - amenoreea, care în cazul excluderii unei sarcini impune schimbarea pilulei monofazice cu una fazică;
   - sângerările intermenstruale, care reflectă un nivel hormonal sub pragul de sângerare, impun trecerea la pilula monofazică sau cu doze mai mari;
   - sindromul de tip premenstrual (manifestat prin retenţie hidrică, mastodinie, modificări afective), care apare în cazul pilulelor cu preponderenţă estrogenică, poate fi înlăturat prin schimbarea tipului de pilulă.

9. **leucoreea** abundentă apărută uneori este produsă de ectropionul cervical, patologie benignă frecvent întâlnită în cazul utilizării pilulelor. COC cu acţiune puternic progestinică pot induce uscăciunea mucoasei vaginale. Sunt necesare investigaţii pentru excluderea patologiei inflamatorii.

10. **mastodinia,** însoţită sau nu de tensiune mamară, poate apărea la primul ciclu şi dispare ulterior;

11. **cloasma** (melasma) indusă de componenta estrogenică dispare după întreruperea administrării sau la preparate cu doze mai mici;

12. **modificările imunităţii**, similare, dar mai slabe decât în timpul sarcinii, au un efect pozitiv asupra maladiilor tiroidiene şi negativ în tenosinovite şi lupusul eritematos sistemic;

13. **acneea vulgaris,** o condiţie cu o incidenţă destul de mare şi, conform datelor din literatură (98), 40-60% dintre femeile între 15 şi 25 de ani prezintă cel puţin forme uşoare ale acestei afecţiuni în asociere cu seboreea. Din acest motiv, peste 60% dintre femeile aflate la vârstă fertilă preferă contraceptivele orale conţinând substanţe cu acţiune antiandrogenică cum ar fi ciproteron

acetat, clormadinon acetat, dienogest, drospirenonă, cu toate că formele uşoare de acnee se pot ameliora şi prin utilizarea altor contraceptive orale;

14. **câştigul în greutate.** Diferitele contraceptive orale pot determina modificări ale greutăţii la utilizatoarele noi cu 1-2 kg în plus sau în minus, depinzând de diferiţi factori, cum ar fi: anotimpul când se începe pilula, greutatea iniţială, factorii psihologici, etc. Impactul contracepţiei orale asupra greutăţii nu depinde de efectele anabolice, ci de faptul că hormonii steroizi pot creşte apetitul, iar etinilestradiolul poate determina retenţie hidrică. Contraceptivele cu drospirenonoă determină o scădere a greutăţii la noile utilizatoare de până la 0,5 kg în primele 6 luni, urmate de o creştere până la valorile observate la alte contraceptive.

Indicaţii şi mod de administrare

COC sunt indicate pentru cuplurile care necesită o protecţie cu maximă eficacitate, în special la debutul vieţii sexuale, printr-o metodă uşor reversibilă. Uneori ele pot fi prescrise şi pentru motive medicale ca: dismenoreea, ciclurile menstruale neregulate, sindromul premenstrual, menoragia, endometrioza şi prevenirea maladiei chistice ovariene. Ele sunt recomandabile şi la pacientele cu antecedente sau risc de sarcină ectopică şi boală inflamatorie pelvină.

Pilula trebuie luată zilnic la aceeaşi oră, eficacitatea depinzând în mod esenţial de utilizarea corectă. Pilula uitată trebuie luată cât mai curând în primele 12 ore care urmează şi pentru următoarele 7 zile vor fi utilizate metode suplimentare de protecţie. Primul ciclu de contracepţie orală începe în ziua 1 sau 5 a menstruaţiei, cu recomandarea ca în cazul începerii după ziua a 3-a să se utilizeze pentru primele 7 zile şi alte metode contraceptive suplimentare.

Monitorizarea se face prin controale periodice, primul după primele 3 luni de utilizare şi apoi la fiecare 6 luni. Perioada de utilizare pentru femeile sănătoase poate fi îndelungată, ani de zile, fără a necesita întreruperi periodice.

Contraindicaţii absolute

- afecţiunile cardio-circulatorii prezente sau anamnestice: tromboza arterială sau venoasă, cardiopatia ischemică, hipertensiunea esenţială sau indusă anterior de pilule;
- prezenţa unor factori de risc pentru trombofilie : hiperlipidemiile familiale, anomaliile cunoscute ale coagulării sau fibrinolizei;
- condiţii favorizante de ischemie cerebrală: migrenă severă sau cu focalizare, atacurile ischemice tranzitorii fără cefalee;
- valvulopatiile, în special cele cu hipertensiune pulmonară;
- anemia falciformă;
- hepatopatiile: icterul colestatic de sarcină din antecedente, icterul

recurent, tulburările de excreție hepatică (sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor), hepatita epidemică (până la 3 luni după normalizarea funcțiilor hepatice), adenoamele hepatice, litiaza biliară, porfiriile;

- afecțiuni influențate defavorabil de steroizii sexuali: herpes gestationis, sindromul uremic hemolitic, coreea;
- neoplasmele steroid-dependente (cancerele genito-mamare);
- sângerările genitale nediagnosticate;
- sarcina;
- alergia la steroizii din pilulă;
- maladia trofoblastică recentă (mola hidatiformă), până când HCG este absent în sânge şi urină;
- teama femeii de pilulă, care nu a putut fi înlăturată de counselling.

Contraindicații relative

- prezența mai multor factori de risc pentru arteriopatie: fumatul, vârsta de peste 40 de ani, dislipidemiile, obezitatea, diabetul zaharat, antecedentele familiale cardio-vasculare. Coexistența mai multor astfel de factori poate fi considerată drept o contraindicație absolută;
- hiperprolactinemia;
- oligomenoreea, care trebuie întâi investigată;
- depresiunea severă;
- o perioadă de 4 săptămâni preoperator şi minimum două săptămâni postoperator sau după imobilizare;
- afecțiunile sistemice cronice: boala Crohn, diabetul, sindroamele de malabsorbție, afecțiunile renale cronice.

Pilula cu progestină
(POP = progestin only pill) (minipilula)

Definiție

Sunt contraceptivele orale fără estrogeni, conținând o microdoză de progestină din grupa derivaților de 17-nortestosteron. Pilula numai cu progestină se ia regulat, zilnic, fără pauză, indiferent de sângerare.

Mecanismul de acțiune se bazează pe transformările mucusului cervical, care se îngroaşă, este redus cantitativ şi devine impenetrabil pentru spermatozoizi. În plus, sunt induse modificări biochimice la nivelul endometrului care îl fac nefavorabil pentru implantare. Datorită efectelor variate ale POP asupra funcției ovariene, aspectul ciclic al acesteia este modificat, variind de la cicluri regulate la unele femei până la amenoreea anovulatorie la altele.

Eficacitatea este mai scăzută decât aceea a COC, fiind corelată pozitiv cu vârsta. Rata eşecurilor variază între 0,3-5/100 femei/an. Corectitudinea administrării POP este esenţială în privinţa eficacităţii, deoarece intervalul permis pentru "pilula uitată" este de maximum 3 ore, timp în care efectul asupra mucusului cervical începe să dispară.

Modul de administrare

Prima pilulă trebuie luată în prima zi a menstruaţiei, după care se continuă zilnic la aceeaşi oră cu câte o pilulă, fără pauză. Administrarea fără întrerupere ajută femeia să nu-şi uite pilula zilnică. Efectul contraceptiv asupra mucusului cervical se instalează în 48 de ore, ceea ce face ca la început să nu fie necesare metode adiţionale de protecţie. În cazul pilulei uitate, acestea se impun timp de 48 de ore după reluarea administrării. Femeile care alăptează pot începe administrarea pilulei la 6 săptămâni după naştere.

Acţiunea POP nu este interferată de antibiotice, cu excepţia rifampicinei, care, ca şi ceilalţi inductori enzimatici, reprezintă o contraindicaţie a metodei.

Indicaţii

Administrarea POP asociază o bună eficacitate cu lipsa unor efecte secundare majore şi modificări minime în metabolismul glucidic şi lipidic.
Sunt indicate la următoarele categorii:

- persoanele ce prezintă contraindicaţii sau efecte adverse la administrarea COC, legate de prezenţa estrogenilor;
- vârsta peste 45 de ani în absenţa fumatului şi peste 35 ani în prezenţa factorilor de risc, în special fumatul;
- diabetul, obezitatea;
- hipertensiunea în tratament;
- migrene;
- femeile în perioada alăptării, la care asocierea POP cu lactaţia duce la creşterea eficacităţii contraceptive, în absenţa sângerărilor neregulate.

Contraindicaţii

- absolute:
  - prezenţa sau riscul afecţiunilor cardio-vasculare severe;
  - sângerările genitale nediagnosticate (a se evita confuzia cu sângerările neregulate induse de POP);
  - sarcina;
  - maladia trofoblastică recentă, până la negativarea dozărilor HCG în

urină;
- neoplasmele genito-mamare;

- relative
  - sarcina ectopică în antecedente;
  - chisturi ovariene funcţionale;
  - orice contraindicaţie a COC nesigur legată de estrogeni (ex. adenomul hepatic);
  - teama legată de metoda POP, neîndepărtată de counselling.

Efecte secundare

- tulburări menstruale:
  - sângerări neregulate, cu cicluri de 25-35 zile, care deseori ajung treptat la o ritmicitate acceptabilă. Sângerarea persistentă sau abundentă impune schimbarea progestinei sau a metodei;
  - amenoreea, determinată de anovulaţie, poate apărea în special la femeile mai în vârstă şi impune excluderea sarcinii;
- mastodinia, tranzitorie, impune uneori schimbarea progestinei;
- creşterea relativă a incidenţei sarcinilor ectopice în cazurile de eşec al contracepţiei.

Preparatele lunare

Pentru a reduce posibilitatea de a uita pilula zilnică, au fost imaginate preparatele lunare.

Preparatul lunar cu administrare orală include combinaţia dintre o tabletă de 30 mg de quinestrenol (un estrogen cu acţiune prelungită care, stocat în ţesutul adipos, este eliberat lent ulterior) luată în ziua I-a a ciclului şi o tabletă de progestina cu acţiune scurtă, luată în ziua a 22-a a ciclului.

Variantele injectabile ale preparatului lunar sunt Cyclofem, care conţine 5 mg estradiol cypionat şi 25 g medroxiprogesteron acetat, şi Mesigina, care conţine 5 mg estradiol valerat şi 50 mg norethisteron, având o eficacitate comparabilă cu cea a COC şi un bun control al ciclurilor. Formulările combinate sunt injectate în general o dată la 28-35 de zile.

Contracepţia injectabilă de lungă durată

Cele mai larg utilizate contraceptive injectabile sunt:

a. medroxiprogesteron acetat depot (DMPA, Depo-Provera). Se administrează sub formă de injecţie intra-musculară profundă a unei suspensii

Recurențe. Chiar în condițiile unei terapii primare adecvate (chirurgicală sau radiologică) cca 40% din toate femeile ce au cancer al colului sunt candidate la tratamentul bolii recurențiale. Acest procent creşte în cazurile cu ganglioni pozitivi. În primul an de la tratament pot fi diagnosticate 60% din recurențe, în al doilea an cca 25%. Cu cât recurența se produce mai rapid, cu atât prognosticul este mai rezervat şi 80% din aceste cazuri se vor pierde în următorii 2 ani. Localizarea recidivelor este importantă. Din acest punct de vedere, încadrarea se poate face în 3 grupe:

- la nivelul peretelui pelvin;
- centrale, la nivelul bontului vaginal;
- la nivelul bontului vaginal, cu extensie spre pelvis.

Invazia ganglionară este un factor predictiv de prim ordin.

Diseminările în ganglionii iliaci comuni sau paraaortici reprezintă un important risc pentru apariția recurențelor.

Riscul recidivelor în cazurile cu ganglioni negativi este 15%, de aceea cazurile acestea vor fi tratate cu metode adjuvante atunci cînd prezintă şi alte elemente de prognostic nefavorabile.

Tratamentul recurențelor este dificil iar prognosticul rezervat. Metodele includ RT, chirurgia şi/sau combinația RT/CHT. Cele mai bune rezultate se obțin când recidiva este localizată la nivelul bontului vaginal.

apoase microcristaline conţinând 150 mg substanţă activă, la fiecare 3 luni;

b. norethisteron enantat (NET-EN, Noristerat, Norigest). Este un preparat uleios, care se administrează intramuscular, în doză de 200 mg la fiecare 8 săptămâni în primele 6 luni de utilizare, apoi la 8-12 săptămâni.

Se află în studiu şi alte forme de contracepţie hormonale de durată, care constau în injectarea de microsfere de polimeri biodegradabili conţinând steroizi contraceptivi.

Mecanism de acţiune

Contraceptivele injectabile acţionează prin inhibarea ovulaţiei la nivel hipotalamic în prezenţa unor nivele serice ale LH-ului, FSH-ului şi estradiolului endogen la limita inferioară, la care se adaugă efectul progestinei asupra funcţiilor tubare, endometriale şi ale mucusului cervical.

Eficacitate

Este foarte înaltă, ele fiind printre cele mai eficace contraceptive reversibile.

Rata eşecurilor este de 0,5-1,5 sarcini/100 femei/an.

Mod de administrare

Perioada optimă de începere a contracepţiei injectabile este în timpul primelor 7 zile ale ciclului menstrual, dar administrările ulterioare pot fi mai puţin riguroase ca moment, având-se în vedere marea eficacitate a preparatelor. Admi-nistrarea precoce post-partum poate determina hemoragii importante, fiind permisă doar după 6 săptămâni.

Avantaje

- acceptabilitate bună şi distribuire uşoară;
- nu există posibilitatea "pilulei uitate";
- eficacitate crescută în comparaţie cu COC;
- perioadă îndelungată de acţiune;
- permite supravegherea periodică medicală.

Dezavantaje

- în cazul apariţiei de efecte adverse, acţiunea sa nu poate fi întreruptă brusc;
- necesită metode relativ moderne;
- necesită personal calificat.

Efecte adverse

– tulburările menstruale: sunt foarte frecvente, variind de la amenoree şi oligomenoree până la sângerări neregulate frecvente, prelungite şi rareori foarte abundente; în 0,5% din cazuri se impune tratamentul acestor metroragii cu estrogeni sau chiuretaj uterin; după întreruperea administrării, tulburările menstruale dispar la majoritatea femeilor în cursul primelor 6 luni;

– întârzierea în reluarea ovulaţiei şi fertilităţii este în medie de 5-7 luni după terminarea perioadei de acţiune, putându-se rareori prelungi la 2 ani;

– creşterea în greutate, cefaleea, edemele, ameţelile, oboseala, iritabilitatea sunt discrete şi rar întâlnite;

– modificările biochimice ale toleranţei la glucoză, ale metabolismului Ca şi ale unor aspecte imunologice sunt subclinice; nu se înregistrează efecte asupra factorilor de coagulare, colesterolului seric şi tensiunii arteriale.

Efecte benefice

- scad incidenţa şi gravitatea inflamaţiilor pelvine, endometriozei candidozei vaginale, neoplasmului ovarian şi endometrial.

Indicaţii

- pacientele care necesită contracepţie eficientă, dar au contraindicaţii pentru estrogenoterapie (ex.: tromboza venoasă profundă etc.) sau DIU;
- femeile care au dificultăţi în administrarea corectă a pilulei;
- endometrioza;
- menoragia;
- anemia falciformă.

Contraindicaţii

- absolute: sunt aceleaşi ca şi în cazul POP
- relative:
  - nuliparele şi femeile care doresc spaţierea naşterilor, datorită posibilei şi imprevizibilei întârzieri în reinstalarea fertilităţii;
  - orice contraindicaţie a COC nesigur legată de estrogeni (ex.: adenomul hepatic);
  - teama legată de metoda contracepţiei injectabile, neîndepărtată de counselling.

Contracepția prin implant hormonal

Implantul hormonal contraceptiv este reprezentat de una sau mai multe mini-tije flexibile sau capsule, inserate strict subcutanat la braț.

Implantul subdermal Norplant constă din șase mici capsule din silastic amplasate subdermal, care eliberează levonorgestrel (36 mg), în cantitate de circa 80 µg/24 ore în primele săptămâni, nivel care diminuează ulterior la circa 30 µg/24 ore. Nivelul sanguin este relativ constant și echivalent cu cel obținut prin utilizarea minipilulelor, fără a avea fluctuațiile zilnice ale acestuia, ceea ce explică eficacitatea mai ridicată. Durata de utilizare este de 5 ani.

Au mai fost create: Norplant 2 (Jadelle) cu numai două capsule, Capronor, cu o singură capsulă biodegradabilă ce conține levonorgestrel și este eficace 18 luni, Implanon, care constă într-o singură mini-tijă conținând 68 mg etonogestrel și conform producătorului, asigură 3 ani de protecție contraceptivă, implantul cu Nestorone, eficient 2 ani este reprezentat dintr-o singură mini-tijă confecționată dintr-o membrană siliconică care controlează rata eliberării substanței active și este preconizat în special pentru femeile care alăptează deoarece această progestină nu a putut fi detectată în sângele sugarilor alăptați de utilizatoarele de Nestorone.

Modul de acțiune

- modificarea mucusului cervical în sensul creșterii vâscozității și densității sale, care-l fac impenetrabil pentru spermatozoizi;
- suprimarea la nivel hipotalamic a descărcării bruște de LH responsabilă de ovulație;
- supresia endometrului.

Indicații

– femeile ce doresc o contracepție de durată, dar nu permanentă, și la care nu pot fi utilizați estrogeni, DIU sau contraceptivele injectabile;

Contraindicații

- tratamente cu anticoagulante în curs;
- metroragiile nediagnosticate;
- sarcina;
- diatezele hemoragice;
- afecțiunile hepatocelulare (ex: hepatita virală în curs).
- afecțiunile maligne genito-mamare;
- afecțiunile cardio-vasculare;

Efecte secundare

- dereglări menstruale: amenoree, sângerări neregulate, metroragii, care impun un diagnostic corect. În cazul apariţiei unei sarcini, implantele se extrag;
- infecţia la locul implantării este foarte rară; se impune utilizarea unei asepsii stricte.

Implantarea şi extragerea

Momentul ideal este în primele 7 zile ale ciclului menstrual, imediat după avort sau după naştere, dacă femeia nu alăptează.

Locul implantării: la nivelul braţului sau antebraţului (faţa internă), strict subdermal, pentru a putea fi uşor îndepărtate, utilizând o mică incizie ce nu necesită sutură. Implantarea şi extragerea se fac sub anestezie locală. Noile sisteme de implant cu mai puţine capsule sau mini-tije facilitează atât inserarea cât şi extragerea şi determină mai puţine complicaţii şi mai puţin disconfort utilizatoarelor. Noile implanturi sunt inserate folosind un aplicator special conceput şi preîncărcat care elimină necesitatea unei incizii separate.

Extragerea trebuie efectuată după 5 ani de utilizare, datorită scăderii eficacităţii metodei (capsulele neextrase nu afectează sănătatea), în cazul apariţiei unei sarcini sau din motive medicale sau personale.

Avantaje

- eficacitate ridicată; indicele Pearl este de 0,2-0,3 la 100 femei/an;
- acceptabilitate mare;
- lipsa toxicităţii şi efectelor metabolice;
- independenţa de momentul actului sexual;
- reversibilitate rapidă; restabilirea fertilităţii nu este întârziată.

Dezavantaje

- necesită o bază clinică şi un personal cu pregătire specială.

Contracepţia transdermală

Plasturele contraceptiv

Singurul produs este Ortho Evra, un plasture pătrat cu latura de 4,45 cm, care eliberează 150 micrograme de progestină (norelgestromin) şi 20 micrograme de etinilestradiol pe zi.

Mecanismul de acțiune

- prevenirea ovulației
- inhibarea creșterii endometriale.

Modul de utilizare

Aplicarea primului plasture se face în primele 5 zile de la debutul menstruației în regiunea fesieră, abdomenul inferior, brațe sau partea toracică superioară, cu excepția regiunilor mamare. Plasturii aderă bine la piele permițând activitățile cotidiene ca baia, înotul, exercițiile fizice chiar și în climat umed. Fiecare plasture este purtat timp de o săptămână după care este înlocuit, în așa fel încât pacienta este purtătoare de plasture timp de 3 săptămâni, urmate de una fără plasture. În a 4-a săptămână se face pauză pentru a permite hemoragia de privațiune. Sunt mai ușor de folosit de către tinerele femei sub 20 de ani care au avut dificultăți în folosirea formelor orale.

Eficacitatea a indicat un indice Pearl de 0,6%. Chiar în cazul unor utilizări incorecte pe parcurs rata eficienței este înaltă. Eficacitatea este mai mică pentru femeile cu greutatea de peste 90 kg, probabil prin faptul că aceste femei pot metaboliza mai rapid hormonii sau că țesutul adipos suplimentar absoarbe steroizii și astfel se reduc nivelurile circulante ale acestora.

Efectele adverse sunt iritația tegumentară și rash-ul la locul aplicării, pentru aproximativ 2% dintre cazuri. Alte efecte raportate sunt similare contraceptivelor orale. Incidența hemoragiilor din cursul administrării sau a spotting-ului se reduce pe măsura continuării utilizării. FDA consideră că acest plasture induce la utilizatoare niveluri plasmatice ale estro-genilor cu până la 60% mai mari decât cele ale consumatoarelor de contraceptive orale combinate conținând 35 μg de etinilestradiol.

Un alt model de plasture numit Fidencia, produs de compania Schering și aflat în fazele finale de cercetare are dimensiunile la jumătate față de Evra, eliberează 50 micro-grame de gestodene și 18 micrograme de etinilestradiol și va fi disponibil în viitorul apropiat.

Alte forme de contracepție transdermală aflate în cercetare sunt **spray-urile și gelurile contraceptive.**

Contracepția prin inel vaginal ce eliberează hormoni

Inelul vaginal contraceptiv permite administrarea steroizilor sexuali pe cale vaginală cu un excelent control al ciclului cu o expunere la niveluri hormonale mult mai mici și mai constante comparativ cu contraceptivele orale combinate.

Mecanismul de acțiune se referă la eliberarea de progestină sau de progestină şi estrogen la nivelul pereților vaginului şi prin intermediul acestora în torentul circulator. Astfel se previne ovulația, se determină îngroşarea mucusului cervical şi se suprimă proliferarea endometrială.

Modul de utilizare. Metoda constă în plasarea în vagin şi menținerea pe loc permanent trei săptămâni sau un an, în funcție de model, a unui inel eliberator de hormoni ce trebuie înlocuit periodic.

În momentul actual există 2 tipuri:

- inele vaginale eliberatoare de progestină, ca de ex. Progering, ce conține progesteron natural şi inelul cu Nestorone, ce conține o progestină sintetică; folosirea lor este recomandată în timpul lactației;
- inele vaginale eliberatoare de progestină şi estrogen, ca de ex. NuvaRing ce eliberează etonogestrel şi etinilestradiol sau inelul cu Nestorone şi etinilestradiol.

Eficacitatea apreciată prin indicele Pearl este de 1,2 – 1,5 sarcini la 100 de femei în primul an de utilizare tipică.

Efectele adverse

- sângerările sunt mai puțin frecvente la utilizatoarele inelelor vaginale combinate față de utilizatoarele contra-ceptivelor orale combinate sau ale inelelor numai cu progestină;
- alte efecte adverse rare sunt cefaleea, vaginita, leucoreea, creşterea în greutate, greața, indispozițiile, mastodinia, durerile abdominale, acneea.

Contracepția intrauterină. Dispozitivele intrauterine (DIU)(sterilet)

Definiție

Sunt obiecte produse dintr-un material solid, care se introduc în cavitatea uterină în scop contraceptiv.

Clasificare

– **DIU inerte** – fabricate din plastic (polietilenă impregnată cu bariu) sau oțel, având dimensiuni mai mari şi constituind prima generație de DIU. Ele au fost produse într-o mare varietate de forme, având tendința de a ocupa o suprafață cât mai mare din cavitatea uterină. Au o durată de utilizare nelimitată;

– **DIU biologic active** – eliberatoare de cupru, argint, aur sau substanțe hormonale care reprezintă DIU din generația a doua. Acestea sunt formate dintr-un suport de plastic acoperit parțial cu Cu, Ag, Au sau sau o membrană impregnată cu hormoni, având dimensiuni mai mici şi forme variate.

Cele mai cunoscute DIU moderne cu cupru sunt în formă de T şi potcoavă (Multiload), posedă 375-380 mm2 suprafaţă acoperită cu Cu şi au o durată de utilizare de 5-10 ani. Cele eliberatoare de hormoni sunt denumite şi sisteme intrauterine Mirena (SIU) sunt în formă de T, au o membrană permeabilă de polimer ce eliberează 20 µg de levonorgestrel pe zi, pentru o durată de utilizare de 5 ani.

DIU GyneFix şi FibroPlant-LNG, ambele cu fixare endometrială reprezintă cele mai noi tipuri, aflate în prezent în stadiul de cercetare. Sunt foarte flexibile, de dimensiuni reduse şi, printr-un sistem de ancorare în miometru, la nivelul fundului cavităţii uterine, au un risc minim de expulzie spontană.

Mecanismul de acţiune

– împiedică fecundaţia prin alterarea capacităţii de fertilizare a spermatozoidului şi ovulului precum şi prin inhibarea transportului tubar al ovulului şi a migrării spermatozoizilor prin mucusul cervical şi prin secreţiile din cavitatea uterină;

– împiedică implantarea fie prin distrugerea oului, fie prin eliminarea sa, datorită activităţii uterine crescute, motilităţii tubare perturbate şi inducerii luteolizei.

Reacţia complexă produsă la nivel uterin include:

- modificări biochimice şi vasculare specifice reacţiei de corp străin, cu absenţa infecţiei bacteriene, cu prezenţa histaminei, a prostaglandinelor şi a unor enzime proteolitice;
- modificări traumatice, endometriale, care sunt reversibile;
- modificări mecanice, depinzând de dimensiunile DIU;
- modificări imunologice şi modificări hormonale, incluzând blocarea receptorilor estrogenici şi progesteronici endometriali.

Prezenţa cuprului amplifică acţiunea contraceptivă a DIU prin stimularea reacţiei de corp străin, prin accentuarea modificărilor biochimice, enzimatice şi de receptor şi prin acţiunea directă, toxică, asupra gameţilor blastocistului şi a transportului acestora.

DIU eliberatoare de hormoni produc în plus alterări ale mucusului cervical, suprimarea proliferării endometriale cu aspecte pseudodeciduale şi inhibarea transportului tubar.

Indicaţii

Indicaţia utilizării DIU trebuie strict individualizată, anamneza şi examenul ginecologic fiind absolut necesare pentru eventuala excludere sau amânare a pacientelor. DIU nu interferează cu activitatea sexuală şi reprezintă pentru o largă categorie de femei o metodă contraceptivă sigură, eficace şi reversibilă, în absenţa efectelor sistemice.

Candidatele ideale la contracepţia intrauterină sunt femeile sănătoase, aflate într-o relaţie maritală stabilă, care au născut cel puţin un copil.

Contraindicaţii

- *absolute*
  - sarcina
  - sângerări genitale anormale şi neregulate care pot pune problema unei patologii tumorale, în special maligne;
  - inflamaţii pelvine active;
  - patologie cu transmitere sexuală în ultimele 12 luni;
  - sarcină ectopică în antecedente;
  - anomalii anatomice ale uterului (malformaţii congenitale, fibromioame, hiploplazie uterină);
  - alergie la cupru sau la alt constituent al DIU, maladia Wilson;

- *relative*
  - vârstă sub 20 de ani;
  - nuliparitatea;
  - anemiile;
  - menoragiile, dismenoreea severă;
  - parteneri sexuali multipli;
  - boli cu risc crescut de bacteriemie: vulvalopatiile, nefropatiile ce impun dializă sau transplant, afecţiunile tratate cu imunosupresoare, imunodepresia (SIDA);
  - uterul cicatricial şi stenozele cervicale.

Eficacitate

Rata de eşec pentru DIU moderne este de 1,5-2%, iar rata mortalităţii este de 7 ori mai mică, în special în grupul de vârstă 35-39 ani, comparată cu cea a pilulei contraceptive la femei nefumătoare. Mortalitatea este legată în principal de infecţie şi rareori de perforaţie.

Modul de utilizare

Inserţia DIU

Momentul optim este în timpul menstruaţiei sau imediat după aceasta (zilele 3-6 ale ciclului menstrual), deoarece inserţia tardivă creşte frecvenţa apariţiei unor complicaţii ca durerea, sângerarea, sarcini accidentale. Inserţia postabortum şi postpartum nu presupune o creştere a reacţiilor adverse, dar trebuie luate precauţii speciale pentru a asigura poziţionarea corectă a DIU şi a evita perforaţia, iar riscul expulziilor spontane este mai mare în aceste situaţii şi la femeile care alăptează.

Tehnica inserţiei implică următorii timpi: examenul genital bimanual; introducerea valvelor şi aseptizarea colului uterin; fixarea colului cu pensa de col; explorarea uterului cu histerometrul; pregătirea DIU şi introducerea sa prin canalul cervical, urmând instrucţiunile speciale pentru fiecare tip; îndepărtarea tubului tutore şi a pensei de col; secţionarea firelor la circa 3 cm de orificiul extern al colului.

Complicaţiile determinate de inserţia DIU pot fi precoce (la inserţie) sau tardive.

Complicaţiile precoce sunt:

- atacul vaso-vagal determinat de manevrele asupra colului uterin, urmat foarte rar de crize de tip Grand Mal;
- alcaloze prin polipnee urmată de tetanie;
- perforaţia, rară (sub 1‰), este mai frecventă la femeile aflate în postpartum. Produsă de histerometru sau de DIU, poate fi uneori clinic „mută"; impune extragerea DIU.

Complicaţiile tardive sunt:

- sarcina intrauterină; poate apărea fie cu dispozitivul în situ (la 2/3 din cazuri), fie după expulzia sau perforaţia rămase necunoscute. Apariţia sarcinii impune extragerea DIU şi evacuarea sarcinii, evoluţia acesteia în continuare putând antrena complicaţii septice redutabile;
- sarcina ectopică constituie 3-4% dintre sarcinile apărute pe DIU şi este mai frecvent asociată cu DIU eliberatoare de progesteron şi cu antecedentele de inflamaţie pelvină;
- durerea, sub formă de crampă uterină sau durere lombară joasă, este persistentă, spre deosebire de cea tranzitorie survenită post inserţie şi poate indica una din următoarele eventualităţi: DIU de dimensiuni prea mari, inflamaţie, sarcină ectopică, expulzie parţială, impunând investigarea cazului;
- sângerarea; DIU eliberatoare de progesteron scad cantitativ sângerările menstruale sub nivelul anterior inserţiei. Totuşi se poate observa tendinţa la menstre mai lungi şi mai abundente şi uneori prezenţa unor mici sângerări intermenstruale în primele luni după inserţie. În aceste cazuri se poate încerca un tratament cu antiinflamatoare nesteroide în special cu inhibitori de prostaglandinsintetază (indometacin, aspirină) şi agenţi antifibrinolitici. Sfatul contraceptiv corect şi solicitudinea cresc mult proporţia acceptării de către femei a durerii şi sângerărilor moderate ca efecte secundare tranzitorii ale metodei.
- expulzia spontană; poate apărea mai ales în timpul primelor trei luni după inserţie şi postpartum, fiind expulzate în special DIU prea voluminoase

sau incorect plasate. Rata expulziilor scade cu vârsta şi paritatea;

- dispariţia firelor se poate produce într-una din următoarele situaţii: sarcină, ascensionarea lor în uter sau canalul cervical, expulzia DIU, perforaţii nediagnosticate cu migrarea DIU în peritoneu;
- infecţiile pelvine; în general, riscul femeilor purtătoare de DIU de a contracta boala inflamatorie pelvină este de două ori mai mare faţă de cele care nu utilizează nici un fel de contraceptive. Acest risc crescut este concentrat în primele luni după inserţie, ulterior rămânând crescut numai pentru femeile expuse maladiilor cu transmitere sexuală. Ele pot avea forme clinice diverse, de la inaparente la severe şi recunosc în 80% din cazuri o etiologie cu transmitere sexuală incluzând gonococul, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis şi actinomicoza, în restul cazurilor etiologia fiind dată de bacterii anaerobe. În cazurile cu manifestări inflamatorii acute spitalizarea bolnavei şi tratamentul intensiv cu antibiotice pot rezolva aceste complicaţii, în caz contrar după 48 de ore se extrage DIU.

Extragerea DIU este impusă de:

- dorinţa unei sarcini;
- sarcina;
- inflamaţiile acute pelvine;
- tumoră malignă de endometru sau col;
- perforaţia sau expulzia parţială;
- sângerări excesive care induc anemii;
- menopauza, după un an de la ultima menstruaţie;
- la expirare, pentru DIU cu cupru sau progesteron.

Supravegherea implică examinarea în primele 3 luni postinserţie şi apoi anual sau bianual.

Contracepţia prin metode de barieră

Astăzi ele capătă din nou o importanţă crescută în sfera planificării familiale, datorită temerilor legate de efectele secundare ale altor metode şi rolului lor recunoscut în împiedicarea transmiterii bolilor cu propagare sexuală.

Avantaje

- absenţa efectelor sistemice şi adverse însemnate;
- nu interferează ciclurile menstruale şi lactaţia;
- reversibilitate completă;
- oferă un grad de protecţie împotriva bolilor cu transmitere sexuală,

inclusiv a virusului papilomatozei genitale (HPV-16 şi 18) şi virusului herpetic tip 2 (HSH-2) implicate în oncogeneza cervicală precum şi a virusului imunodeficienței umane (HIV);

- nu necesită prescripţii medicale.

Dezavantaje

- rata crescută a eşecurilor;
- preţul relativ mare;
- interferenţa cu activitatea sexuală, necesitând o motivație puternică pentru utilizarea corectă;
- acceptabilitatea limitată de factorii cultural educaţionali, care pot duce la o utilizare incorectă şi neregulată;

Modul de acțiune

Contraceptivele de barieră au 2 componente: mecanică şi chimică.

Componenta mecanică (diafragme, cupole cervicale, prezervative) împiedică penetrarea spermatozoizilor în canalul cervical, iar componenta chimică (spermicidul) distruge sau inactivează spermatozoizii prin contact.

Contraceptivele de barieră moderne sunt:

a. prezervativele
b. spermicidele
c. diafragmele
d. cupolele cervicale
e. bureții vaginali

a. Prezervativele

Prezervativul masculin. Denumit şi condom, este fabricat din latex sau plastic subţire, prelubricat prin adăugare de silicon şi ambalat ermetic.

Nu are efecte secundare şi împiedică considerabil răspândirea bolilor cu transmitere sexuală.

Pot fi o foarte eficientă metodă contraceptivă, dacă utilizarea este corectă şi consecventă, rata eşecurilor fiind de la 3 la 100 femei/an în cazul cuplurilor cu motivaţie puternică şi de 10-15 la 100 femei/an în general.

Prezervativul oferă bărbatului posibilitatea de a juca un rol activ în asumarea responsabilităţii de reglare a fertilităţii cuplului şi reprezintă probabil cea mai bună opţiune contraceptivă pentru adolescenţi, putând fi utilizat şi ca metodă adiţională de protecţie în paralel cu alte metode.

Prezervativul feminin sau vaginal este o metodă nouă, în curs de dezvoltare. Este reprezentat de un tub din poliuretan elastic, închis la un capăt, cu posibilitatea de fixare la nivel vaginal şi vulvar. Are utilizare unică. Prezintă avantajul că oferă femeii încă o posibilitate de protecţie. Rata eşecurilor este de 2,6% femei/an.

b. Spermicidele

Sunt substanţe chimice care se introduc în vagin, cât mai aproape de col, cu puţin timp înaintea contactului sexual, care inactivează şi distrug spermatozoizii. Principalele substanţe active utilizate în prezent şi care acţionează ca surfactanţi sunt nonoxynol-9, octoxynol-9, menfegol şi clorura de benzalconium.

Ele pot fi sub formă de creme, geluri, spume în containere sub presiune, filme, tablete spumante sau ovule. Utilizarea împreună cu contraceptivele mecanice duce la creşterea semnificativă a eficacităţii lor, dar ele pot fi utilizate şi singure în asigurarea unui surplus de protecţie pentru perioada de lactaţie sau la purtătoarele de sterilet.

Spermicidele oferă protecţie împotriva bolilor cu transmitere sexuală, fiind demonstrat experimental că distrug virusul HIV, virusul hepatitic şi unele bacterii.

Rata eşecurilor este mare, pe loturi neselecţionate fiind de peste 15% femei/an.

c. Diafragmele

Sunt calote concave dintr-un cauciuc special (latex) subţire, având o margine metalică flexibilă. Ele sunt destinate să acopere exocolul şi peretele vaginal anterior în întregime, pentru a preveni astfel inseminarea directă, reprezentând în acelaşi timp şi un suport pentru spermicid, element esenţial în obţinerea unei protecţii contraceptive maxime. Au mărimi diferite, dimensiunea necesară fiind estimată printr-un examen vaginal digital.

Diafragma este introdusă şi extrasă de pacientă, care trebuie învăţată în prealabil să o folosească. Ea trebuie menţinută în vagin cel puţin 6-8 ore după contactul sexual.

Utilizarea diafragmei impune existenţa unui planşeu pelvi-perineal normal care să-i asigure contenţia şi după fiecare naştere trebuie reverificată acurateţea dimensiunilor sale.

Contraindicaţiile sunt anomaliile anatomice de ex. prolapsul genital. În condiţiile utilizării corecte rata eşecurilor este de 3 sarcini la 100 femei / an.

d. Cupolele cervicale

Sunt confecţionate din cauciuc plastic sau metal, având în general forme de degetar. Sunt de mai multe dimensiuni şi fixarea lor se face pe exocol printr-un efect de ventuză.

Se utilizează în asociere cu un spermicid, iar poziţionarea şi extragerea se efectuează de către femeie în aceleaşi condiţii ca şi pentru diafragmă.

Sunt indicate în cazurile în care diafragmele nu pot fi utilizate – de exemplu în prolapsul genital, retroversia uterină accentuată sau după intervenţii chirurgicale cervico-vaginale.

Rata eşecurilor este mai mare de 10-15 sarcini/100 femei/an.

e. Bureţii vaginali

Sunt bureţi de poliuretan moale, de formă rotundă, cu diametrul de 5,5 cm, impregnaţi cu spermicid pe care-l eliberează prin umezirea cu apă înainte de aplicare. Datorită formei, ei acoperă uşor exocolul. Pot fi introduşi în vagin imediat, înainte de contactul sexual sau până la 24 ore înainte şi se extrag după 6 ore de la contactul sexual.

Buretele contraceptiv este o alternativă foarte convenabilă pentru femeia aflată în perioada premenopauzală, care nu necesită un grad înalt de protecţie.

Rata eşecurilor este de 7-12 sarcini la 100 femei/an şi s-au înregistrat rare cazuri de alergie.

Contracepţia prin metode naturale

1. Coitus interruptus (retragerea)
2. Abstinenţa periodică
3. Alăptarea la sân

1. Coitus interruptus (retragerea)

Reprezintă probabil cea mai veche şi mai obişnuită metodă de contracepţie masculină utilizată şi astăzi în multe ţări. Ea constă în retragerea penisului din vagin înaintea ejaculării. Siguranţa metodei depinde de abilitatea bărbatului de a-şi recunoaşte faza preejaculatorie şi autocontrolul său în acest timp.

Avantaje

- poate fi utilizată oricând;
- nu necesită cheltuieli.

Dezavantaje

- implică o motivaţie puternică;

- impune un autocontrol deosebit din partea bărbatului;
- rata mare a eşecurilor de 12-25 sarcini la 100 femei/an.

Metoda este relativ eficientă, cuplurile cu motivație bine fundamentată putând să o folosească cu succes timp îndelungat. Nu există dovezi asupra unui efect secundar fiziologic sau psihologic.

Această metodă nu poate fi utilizată de adolescenți şi de bărbații având tendința de ejaculare precoce.

2. Abstinența periodică

Include metodele de planificare familială naturală bazate pe înțelegerea ciclului menstrual şi pe identificarea momentului de apariție a ovulației, astfel încât contactul sexual să poată fi evitat în timpul perioadei de maximă fertilitate.

Deci succesul acestor metode depinde de posibilitatea de a identifica faza fertilă fiecărui ciclu menstrual şi de capacitatea cuplului de a-şi modifica comportamentul sexual în această fază.

Contraindicații

- femeile cu cicluri menstruale neregulate;
- imediat după o sarcină;
- în perioada alăptării;
- în premenopauză.

Pot de asemenea să fie necesare şi metode adiționale, cum ar fi: metodele de barieră, în cazul intervenției unor factori care pot schimba ritmicitatea ciclurilor, ca de exemplu: călătorii, schimbări de mediu, boli, regimuri alimentare, utilizarea unor medicamente.

Metodele naturale de identificare a fazei fertile a ciclului menstrual includ:

- metoda calendarului;
- metoda temperaturii bazale
- metoda mucusului cervical;
- metoda simpto-termală;
- palparea cervicală.

▪ Metoda calendarului (metoda Ogino-Knauss)

A fost una dintre primele metode utilizate pentru a determina „perioada sigură", adică nefertilă, şi se bazează pe înregistrarea numărului de zile ale ciclurilor menstruale cele mai lungi şi cele mai scurte, calculând din prima zi a menstruației pentru ultimele 12 cicluri. Este utilizată o formulă care ține cont de o serie de principii fiziologice de bază, adică:

– durata de timp în care spermatozoizii prezenți în tractul genital sunt

capabili să fertilizeze, care este de trei zile;
- durata de timp în care ovulul poate fi fertilizat, care este de 1 zi;
- variația posibilă în timp a momentului ovulației corelată cu data probabilă a menstruației următoare.

În mod obişnuit, ovulaţia are loc cu 14 zile înaintea primei zile a menstruației următoare, dar uneori ea poate apărea precoce, cu 16 zile înainte, sau tardiv, cu 12 zile înaintea menstruației, data precisă a apariției sale neputând fi prevăzută. Deci prima zi fertilă a ciclului este cu 3 zile înaintea primei zile posibile a ovulației şi ultima zi fertilă este ziua ce urmează ultimei zile posibile a ovulației, adică respectiv a 19-a şi a 11-a înainte de începutul următorului ciclu.

Metoda nu este recomandabilă pentru femeile cu cicluri foarte neregulate şi în general are o rată mare a eşecurilor, de 15-25 sarcini la 100 femei/an. Este recomandabilă combinarea sa cu alte metode naturale mai eficiente.

▪ Metoda temperaturii bazale

Se bazează pe creşterea temperaturii bazale a corpului, care apare după ovulaţie şi care poate fi utilizată pentru a identifica zilele sigure (nefertile) din faza postovulatorie a ciclului. Această creştere a temperaturii se datorează secreției de progesteron, care este termogenetic.

Temperatura se ia zilnic, dimineaţa la trezire, în acelaşi mod, 3 minute, şi este înregistrată pe un grafic, astfel încât creşterea să se poată observa. Ea creşte cu 0,2-0,4 °C imediat după ovulaţie şi rămâne astfel, în platou, până la începutul menstruației. După 3 zile în care temperatura s-a menținut crescută se consideră că ovulul nu mai poate fi fertilizat şi activitate sexuală poate fi reluată, cu riscuri mici de apariție a sarcinii.

Este important să fie recunoscute şi excluse alte cauze ce pot determina creşterea temperaturii.

Dezavantaje

Această metodă limitează activitatea sexuală la faza postovulatorie a ciclului, deoarece perioada „sigură" din faza preovulatorie nu poate fi determinată.

Avantaje

Utilizarea corectă, condiționată de gradul de educație şi motivație a cuplului, duce la o rată a eşecurilor de sub 6 sarcini la 100 femei/an.

Contraindicații

Metoda nu este indicată la femeile cu ciclurile menstruale foarte neregulate.

▪ Metoda mucusului cervical (metoda Billings)

Prin această metodă, femeia este învățată să-şi evalueze efectele modificărilor hormonale din cursul ciclului menstrual asupra mucusului cervical (cantitate, consistență, filanță etc.), astfel încât să poată recunoaşte semnele apropierii ovulației.

Pentru utilizarea acestei metode, femeia trebuie învățată timp de câteva luni de către o persoană calificată să-şi identifice momentul ovulator după semnele menționate.

Metoda indică o perioadă de abstinență mai redusă, dar rata eşecurilor este mai mare de 25-35 sarcini la 100 femei/an.

▪ Metoda simpto-termală

Combină metoda temperaturii bazale şi a mucusului cervical cu observarea unor semne şi modificări fiziologice care pot indica ovulația.

Pentru determinarea fazei infertile preovulatorii se utilizează metoda mucusului cervical, iar pentru cea post-ovulatorie ambele metode şi eventual prezența unor simptome secundare, ca: durerea intermenstruală, sângerarea inter-menstruală, mastodinia, edemele, modificările psiho-emoționale.

Eficacitatea metodei simpto-termale este exprimată printr-o rată a sarcinilor accidentale de 20 la 100 femei/an.

Avantajul constă în scurtarea perioadei de abstinență, iar dezavantajul major îl constituie necesitatea motivației foarte puternice care să determine femeia să-şi înregistreze şi interpreteze multitudinea de semne ovulatorii.

▪ Palparea cervicală

Este constituită de autoexaminarea prin palpare a colului uterin de către femeie, care va constata că în perioada ovulatorie acesta capătă o poziție mai înaltă, devine mai moale şi orificiul său extern este întredeschis.

Metoda nu a căpătat o dezvoltare suficientă pentru a permite evaluarea eficacității sale.

3. Alăptarea la sân

Este demonstrat faptul că alăptarea la sân duce la o amânare în reluarea menstruației, ovulației şi concepției, motiv pentru care aceasta a fost şi este mult utilizată în scopul spațierii naşterilor.

Studiul fiziologiei amenoreei de lactație evidențiază rolul esențial al suptului, care prin intermediul axului hipotalamo-hipofizo-ovarian duce la scăderea nivelului gonado-trofinelor şi inhibarea activităţii ovariene.

Factorii determinanţi ai infertilităţii de lactaţie sunt:

- durata prelungită a perioadei de alăptare la sân;
- frecvenţa şi durata supturilor;
- abstinenţa practicată la unele populaţii;
- malnutriţia.

Deşi utilizat pe scară largă în unele comunităţi în curs de dezvoltare, alăptatul prelungit la sân în scop contraceptiv are o rată înaltă de eşecuri, de 45 sarcini la 100 femei/an, ceea ce face necesară de multe ori utilizarea metodelor moderne de contracepţie în această perioadă (vezi contracepţia în timpul alăptării).

Sterilizarea chirurgicală voluntară

Este denumită şi **contracepţie chirurgicală** sau permanentă şi poate fi masculină sau feminină; este cea mai bună alegere pentru cuplurile care au realizat numărul dorit de copii.

Avantaje

- este cea mai eficace metodă contraceptivă;
- nu necesită utilizarea constantă a unei metode, controale regulate, cumpărarea de contraceptive;
- este un procedeu simplu, într-o singură etapă, cu riscuri minime de morbiditate sau mortalitate, dacă este efectuat conform standardelor medicale.

Dezavantaje

- necesită o echipă antrenantă şi materialele corespunzătoare.

Eficacitatea exprimată prin rata eşecurilor este de 0,005-0,04 sarcini accidentale la 100 persoane sterilizate/an.

Indicaţii

- *obstetricale*:
  - femei cu 3 sau mai multe naşteri;
  - femei peste 35 de ani;
  - femei cu complicaţii obstetricale în antecedente;
  - femei cu mai multe cezariene în antecedente;
  - femei cu afecţiuni care contraindică sarcina sau alte metode de

contracepţie;

- *neobstetricale*:
  - la cerere, după un counselling adecvat.

Aspecte legale şi etice

Sterilizarea este un act medical legal în cele mai multe state, fie prin consemnarea sa ca atare, fie în absenţa interzicerii sale. În România nu există specificaţii ale legii privitoare la sterilizarea chirurgicală voluntară. Din punct de vedere etic, medicul o poate practica sau nu, în funcţiile de convingerile sale. Principala responsabilitate etică a echipei ce o practică (medic şi consilier) este de a se asigura asupra consimţământului informat al persoanei.

Counselling-ul privitor la sterilizarea chirurgicală voluntară are o importanţă deosebită şi trebuie să includă discutarea tuturor metodelor contraceptive disponibile, cu riscuri şi avantaje, insistându-se asupra naturii definitive a metodei, a riscului mic de eşec, a variatelor procedee şi tipuri de anestezie disponibile, a complicaţiilor posibile.

Counselling-ul trebuie să conducă la un **consimţământ voluntar şi informat**, în scris, al persoanei, aptă din punct de vedere psihic, social şi legal, să-l afirme şi să-l semneze. Este recomandabil ca ambii parteneri să asiste la discuţii şi, de asemenea, dacă este posibil, să se lase un interval de timp între momentul counselling-ului şi acela al practicării intervenţiei, timp în care persoana îşi poate schimba decizia în orice moment.

Sterilizarea feminină se poate efectua oricând, inclu-zând perioadele postpartum sau postabortum, dar este bine ca decizia să nu fie luată în timpul unui stress emoţional ca naşterea şi avortul.

Factorii care trebuie evaluaţi în cazul recomandării sterilizării sunt: stabilitatea cuplului; starea de sănătate a copiilor; vârsta celui mai mic copil (peste 1 an).

Anestezia

Sterilizarea, atât feminină cât şi masculină, se poate efectua sub anestezie locală, după o sedare prealabilă. Uneori, poate fi necesară anestezia generală, care impune prezenţa medicului anestezist. Anestezia rămâne cea mai importantă cauză de morbiditate şi mortalitate asociată intervenţiilor de sterilizare feminină.

1. Sterilizarea chirurgicală masculină – vasectomia

Este o intervenţie simplă de mică chirurgie, care se poate practica ambulator. Printr-o incizie unică sau dublă de 0,5-1 cm în porţiunea superioară a scrotului, se evidenţiază canalele deferente din cordonul spermatic drept şi stâng care se ligaturează sau se diatermocoagulează, împiedicând astfel eliminarea spermatozoizilor. Succesul intervenţiei poate fi afirmat după obţinerea a două spermograme consecutive cu spermatozoizi absenţi. Înaintea primei recoltări sunt necesare circa 12-20 ejaculări, perioadă în care trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă. Intervenţia este uşoară şi eficientă, dar necesită o motivaţie considerabilă pentru a „convinge" bărbatul s-o accepte, deoarece mulţi o confundă cu castrarea sau se tem de o reducere a posibilităţilor sexuale postoperator şi de acumularea periculoasă a spermatozoizilor.

Efecte secundare şi complicaţii

- reacţii alergice la antiseptice sau anestezicul local;
- hipotensiune şi bradicardie reflexă intraoperatorie, foarte rar;
- edeme şi dureri scrotale;
- orhita granulomului spermatic;
- reanastomozarea spontană a vasului.

La o mare parte dintre bărbaţii sterilizaţi apar în primul an după intervenţie anticorpi antispermatici a căror semnificaţie este necunoscută.

În momentul de faţă sunt în stadiul de cercetare şi dezvoltare două noi metode contraceptive masculine de lungă durată, dar potenţial reversibile ce se axează de asemenea pe blocarea vaselor deferente şi împiedicarea eliberării spermatozoizilor: RISUG (Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance) şi IVD (Intra Vas Device) ambele producând o infertilitate de lungă durată, dar cu avantajul potenţialei reversibilităţi.

Contraindicaţii

Sunt puţine şi relative, fiind reprezentate de: infecţii locale ale pielii sau infecţiile tractului genital (necesită tratament anterior intervenţiei); varicocelul; hidrocelul; hernia inghinală; criptorhidia; intervenţiile chirurgicale anterioare pe scrot; tumorile intrascrotale.

2. Sterilizarea chirurgicală feminină

Se realizează prin ocluzia trompelor uterine, ceea ce face imposibilă întâlnirea dintre ovul şi spermatozoid. Modalităţile de acces la trompele uterine sunt:

- pe cale abdominală, prin minilaparotomie post-partum sau la interval, laparoscopie sau laparotomie;
- pe cale transcervicală, prin histeroscopie;
- pe cale vaginală, prin colpotomie sau culdoscopie.

Minilaparotomia postpartum se poate practica în primele 48 de ore după naştere, utilizând o incizie de 1,5-3 cm semicirculară la nivelul marginii inferioare a cicatricei ombilicale, prin care trompele uterine pot fi uşor evidenţiate datorită poziţiei înalte a fundului uterin.

Minilaparotomia la interval se poate practica oricând, inclusiv postabortum, printr-o incizie de 2-5 cm transversală suprapubiană prin care sunt abordate trompele uterine cu ajutorul mobilizării uterului cu un elevator special.

Laparoscopia utilizează laparoscopul cu ajutorul căruia, sub anestezie generală sau locală, se vizualizează şi se ocluzionează trompele. Este contraindicată în: obezitate de grad mare, antecedente inflamatorii pelvine sau peritoneale severe, abdomen cicatricial, afecţiuni cardio-pulmonare grave.

Laparotomia implică o incizie de peste 5 cm efectuată suprapubian, sub anestezie generală sau regională, fiind indicată la obeze şi la pacientele cu patologie pelvină inflamatorie sau intervenţii chirurgicale pe pelvis în antecedente.

Colpotomia sau *culdoscopia* sunt metode de excepţie, care utilizează abordarea trompelor printr-o incizie înaltă la nivelul fundului de sac vaginal posterior. Sunt mai puţin sigure şi eficace, sunt dificil de practicat, au o rată mai mare de complicaţii şi eşecuri, fiind indicate la cazurile supuse unor intervenţii chirurgicale vaginale, în asociere cu acestea.

Calea transcervicală utilizează *histeroscopia* în sterilizarea non-chirurgicală şi include obstrucţionarea trompelor prin introducerea unei substanţe chimice sclerozante cum ar fi quinacrina, plasarea de „dopuri”, ca în procedeul Adiana sau microspirale cum ar fi Essure.

Modalităţile de ocluzie tubară sunt: ligatura tubară cu sau fără excizia unei porţiuni de trompă, realizată prin diferite tehnici; aplicarea de benzi ocluzive, inele sau clipsuri; electroagularea trompelor.

Complicaţiile (rare)

- infecţia;
- hematoame sau hemoragie intraperitoneală;
- leziuni ale viscerelor abdominale;
- eşecul sterilizării, cu apariţia sarcinii, caz în care frecvenţa sarcinilor ectopice creşte.

Mortalitatea este sub 6 la 100.000 intervenţii.

Contraindicaţiile (relative şi temporare)

- sarcina;
- infecţiile pelvine acute;
- cardiopatiile, pneumopatiile, hipertensiunea, diabetul, sindroamele hemoragipare, malnutriţia, anemia severă, tumorile pelvine, sindromul aderenţial pelvin sau abdominal, obezitatea.

Reversibilitatea

Deşi pacienţii trebuie să considere de la început procedeul de sterilizare masculină sau feminină aplicat ca definitiv, aproximativ 1% dintre aceştia solicită la un moment dat o intervenţie de reversibilitate. Reversibilitatea este posibilă, dar succesul său este condiţionat de metoda de ocluzionare utilizată, procentul sarcinilor obţinute fiind redus.

Contracepţia în situaţii particulare

1. Contracepţia la adolescente

Până în prezent nu există o metodă contraceptivă considerată pe deplin adecvată pentru adolescente, ca grup. De aceea alegerea unui mijloc contraceptiv este o problemă strict individualizată, în care trebuie luate în consideraţie următoarele elemente:

- factorii personali, culturali şi ambientali (atitudinea partenerului, părinţilor şi familiei);
- vârsta;
- paritatea – se includ sarcinile accidentale din antecedente;
- activitatea sexuală, ca frecvenţă şi număr de parteneri;
- riscul de infecţie, pe baza antecedentelor şi numărului de parteneri;
- riscul asociat sarcinii;
- contraindicaţiile medicale;
- disponibilitatea avortului.

Alegerea metodelor:

a. **Contracepţia hormonală**. COC pot fi utilizate, deşi se recomandă prudenţă la persoanele foarte tinere, la care sunt preferabile alte metode până la stabilirea unor cicluri regulate. Dacă adolescentele active sexual nu pot utiliza alte metode, este preferabilă administrarea COC, deoarece consecinţele sociale, medicale şi psihologice ale sarcinii şi avortului depăşesc pentru această categorie de vârstă toate rezervele fiziologice. Efectele inhibării axului hipotalamo-hipofizo-ovarian asupra dezvoltării sexuale ulterioare sunt încă incerte şi efectele posibile pe termen lung ale COC rămân în atenţia cercetătorilor. Avantaje: COC au un efect protector faţă de afecţiunile inflamatorii pelvine; complicaţiile cardio-vasculare sunt rare în acest grup. Este preferabilă pilula combinată cu doze mici.

O altă alegere posibilă este pilula cu progestină, deşi necesitatea corectitudinii utilizării sale şi sângerările ca şi complicaţie o fac mai puţin acceptabilă. Preparatele injectabile, având aceleaşi dezavantaje ca şi steroizii orali, sunt contraindicate la tinerele căsătorite, datorită întârzierii în revenirea fertilităţii. Contracepţia post-coitală hormonală este utilizată, dar numai ca metodă de excepţie.

b. **Dispozitivele intrauterine.** Nu sunt recomandabile adolescentelor nuligeste, care probabil au mai mulţi parteneri sexuali, fiind deci expuse afecţiunilor inflamatorii pelvine. Pe de altă parte, pentru adolescentele multipare DIU pare a fi o metodă de elecţie. La acestea, contracepţia postcoitală cu DIU cu cupru poate fi de asemenea prescrisă, respectând considerentele menţionate, având şi avantajul de a constitui o metodă contraceptivă de durată.

c. **Contracepţia de barieră.** Diafragmele pot fi o metodă bună, în condiţiile unei motivaţii şi instruiri adecvate, dar problemele ridicate de utilizarea lor corectă sunt o dificultate pentru adolescente. Prezervativele corect utilizate sunt unul dintre mijloacele cele mai adecvate acestui grup de vârstă, având multiple avantaje – absenţa efectelor secundare, procurarea uşoară, fără prescripţie medicală, şi faptul că oferă o protecţie faţă de bolile cu transmitere sexuală. Ele impun însă o motivaţie fundamentată şi cunoştinţe adecvate. Spermicidele folosite în asociere cu diafragmele sau condoamele asigură o eficacitate înaltă, dar uşurinţa în a le obţine şi folosi îi face pe adolescenţi să le utilizeze ca atare, deşi eficacitatea este astfel mai mică. Au în plus şi efectul protector faţă de bolile cu transmitere sexuală.

d. **Contracepţia prin metode naturale,** deşi poate fi folosită în unele situaţii, duce în general la o rată deosebit de ridicată a eşecurilor.

e. **Sterilizarea chirurgicală** voluntară constituie o metodă de excepţie pentru acest grup, motivată numai de circumstanţe medicale speciale.

2. Contracepţia la femeile peste 35 de ani

Acestea reprezintă cel puţin 20% dintre solicitantele unei metode contraceptive şi necesită o atenţie deosebită, deoarece sarcina la această vârstă prezintă riscuri crescute materno-fetale. Caracteristicile acestui grup, care pot influenţa alegerea şi folosirea unei metode contraceptive, sunt:

- fertilitatea mai redusă;
- impactul negativ foarte puternic al unei sarcini nedorite;
- caracteristicile comportamentului sexual (cupluri monogame, frecvenţa redusă a contactelor sexuale);
- frecvenţa crescută a unor afecţiuni: obezitatea, diabetul, hipertensiunea, afecţiuni genitale;
- fumatul.

De aceea, cu ocazia counselling-ului este necesară şi o consultaţie medicală generală.

Alegerea metodelor:

a. **Sterilizarea chirurgicală voluntară** poate fi considerată drept cea mai bună alegere, obiectivul vizat fiind întreruperea fertilității. Ca regulă generală, vasectomia este un procedeu mai sigur decât sterilizarea feminină. Pentru femeile mai în vârstă este importantă cântărirea riscurilor legate de sterilizare în raport cu numărul anilor pentru care este necesară contracepția.

b. **Contracepția intrauterină** reprezintă o metodă bună pentru acest grup de vârstă, datorită acțiunii îndelungate, eficiente şi fără efecte sistemice. DIU se extrage la un an după ultima menstruație. Contraindicațiile sunt: fibromul uterin şi metroragia nediagnosticată.

c. **Contracepția de barieră** poate fi utilizată datorită următoarelor avantaje: motivația mai puternică; lubrifierea produsă de spermicide; absența efectelor secundare.

Dezavantajele care pot ridica probleme sunt: rata ridicată a eşecurilor; dificultatea utilizării diafragmei datorită laxității vaginale; acceptabilitatea diminuată a prezervativului în cazul tulburărilor de erecție.

d. **Contracepția prin metode naturale**. Abstinența periodică poate fi uşor acceptată, dar prezența ciclurilor menstruale anovulatorii la femeia în premenopauză perturbă interpretarea datelor metodelor naturale.

e. **Contracepția hormonală**. COC nu sunt recomandabile, datorită riscurilor cardio-vasculare, fuma-tului, obezității. În situații particulare, COC minidozate pot fi utilizate, dar este foarte important ca femeia să fie ținută sub supraveghere medicală. Contracepția numai cu progestine (minipilula, preparate injectabile, Norplant) este în studiu. În ciuda sângerărilor neregulate, care pot crea confuzii cu cele date de o patologie ginecologică asociată, acțiunea prelungită şi eficacitatea ridicată a preparatelor injectabile şi implantelor le cresc utilizarea în acest grup.

3. Contracepția în timpul alăptării

Relația alăptare-fertilitate. Amenoreea asociată alăp-tării prelungite joacă un rol important în reglarea naturală a fertilității. Studii recente arată o mare variabilitate a duratei perioadei de alăptare, de amenoree şi a duratei infertilității de lactație în cadrul diferitelor populații. Restabilirea activității ovariene şi, consecutiv a fertilității, este dependentă de timpul scurs de la naştere.

Variabilele care joacă un rol major în privința ame-noreei şi infertilității includ: durata alăptării, frecvența şi durata suptului, diversificarea alimentației sugarului, starea nutriţio-nală a mamei, factorii geografici, sociali şi culturali.

Contracepţia post partum

Momentul începerii contracepţiei depinde de următorii factori:

- apariţia primei menstruaţii;
- introducerea suplimentelor de lapte şi alimentaţiei diversificate în dieta sugarului;
- trecerea a aproximativ 6 luni de la naştere;
- posibilitatea accesului la consult medical în vederea contracepţiei.

Femeile care nu-şi alăptează nou-născuţii nu au contraindicaţii medicale din acest punct de vedere în alegerea unei metode de contracepţie, deşi perioada de lehuzie necesită consideraţii speciale pentru anumite metode.

Pentru femeile care alăptează trebuie selecţionate acele metode care, în afară de asigurarea unei contracepţii eficiente, să nu afecteze alăptarea sau sănătatea sugarului. Aceste condiţii limitează mult posibilitatea alegerii, contracepţia nonhormonală devenind prioritară.

Alegerea metodelor

a. **Dispozitivele intrauterine** nu au influenţă negativă asupra lactaţiei sau a creşterii sugarului. Au avantajul că sunt foarte eficiente. Inserţia se poate face chiar în post partum, acordând o atenţie deosebită amplasării corecte şi evitării perforaţiei.

b. **Sterilizarea chirurgicală voluntară post partum** este indicată pentru femeia aflată deja în spital pentru naştere. Decizia trebuie luată numai după un counselling atent, preferabil înainte de debutul travaliului. Avantaje: tehnica sterilizării post partum este mai uşoară; nu prelungeşte durata spitalizării; nu obligă femeia să revină ulterior, fapt dificil uneori chiar în prezenţa unei motivaţii puternice.

c. **Contracepţia cu progestine**, incluzând pilula numai cu progestina, preparatele injectabile şi implantul subdermal, nu afectează cantitatea şi calitatea laptelui matern şi nici durata de lactaţie, nivelul de steroid din lapte absorbit de sugar fiind mic. Problema consecinţelor posibile pe termen lung ale transferului de steroizi la copilul alăptat este în studiu. În consecinţă, aceste metode sunt recomandabile pentru femeile care nu pot sau nu doresc să utilizeze o metodă nonhormonală şi în orice caz nu mai devreme de 6 săptămâni după naştere.

d. **Contracepţia de barieră**, utilizată corect, este eficientă mai ales în această perioadă de fertilitate redusă. Reamintim că după naştere mărimea diafragmei trebuie reevaluată.

e. **Contracepţia prin abstinenţă periodică** are dezavantajul că în această perioadă recunoaşterea ovulaţiei este problematică, restabilirea menstruaţiilor este impre-vizibilă, primele cicluri sunt neregulate şi poate exista o secreţie de estrogeni neasociată ovulaţiei care poate interfera interpretarea datelor. De aceea eficacitatea acestor metode este discutabilă.

f. **Contraceptivele orale combinate**, indiferent de doza de estrogeni, au un efect negativ asupra cantităţii şi calităţii laptelui matern şi reduc durata lactaţiei. COC nu trebuie recomandate în primele 6 luni după naştere sau până la suprimarea alăptării copilului. În situaţiile în care utilizarea lor nu poate fi evitată, trebuie utilizate COC cu cele mai mici doze de estrogeni.

4. Contracepţia la femeile cu boli cronice

Prezintă unele aspecte particulare datorate în special posibilităţii apariţiei complicaţiilor induse reciproc de prezenţa sarcinii şi a bolii şi impune aplicarea unor metode contraceptive cu eficienţă maximă.

Alegerea metodelor:

- tulburările psihice
  - COC, implanturile, preparatele injectabile şi DIU cu Cu sunt metode de elecţie;
  - utilizarea metodelor de barieră trebuie încurajată, pentru a evita riscul bolilor cu transmitere sexuală.
- coagulopatiile
  - COC sunt indicate pentru a preveni chisturile ovariene hemoragice şi menoragiile;
  - preparatele numai cu progestine sunt indicate în cazurile de tromboze.
- dislipidemiile
  - COC minidozate pot fi utilizate dacă tratamentul afecţiunii este eficient; se va monitoriza lipidograma la 3-6 luni;
  - POP, preparatele injectabile şi DIU sunt acceptabile.
- hipertensiunea
  - COC minidozate sunt permise la femeile tinere sub tratament antihipertensiv eficace, fără alţi factori de risc şi sub monitorizare atentă;
  - preparatele injectabile, implantul, DIU, POP sunt recomandabile femeilor mai în vârstă, fumătoare, cu valori ale TA insuficient controlate de tratamentul antihipertensiv.
- diabetul
  - COC minidozate sunt permise la femeile tinere fără afectare vasculară;
  - preparatele injectabile, implantul, DIU, POP sunt recomandabile femeilor mai în vârstă, cu afectare vasculară.
- migrena
  - COC sunt permise sub monitorizare atentă la migrenele fără aură şi fără simptome neurologice;

– implantul şi preparatele injectabile sunt o altă alternativă.

- epilepsia

– preparatele injectabile, DIU sau COC cu 50 µg estrogeni în compoziţie, deoarece acestea nu favorizează apariţia crizelor comiţiale, dar anticonvulsivantele reduc semnificativ eficacitatea COC şi a implanturilor.

5. Contracepţia postcoitală (de urgenţă)

Este destinată femeii expuse unui contact sexual neprotejat sau unui viol, pentru a preveni apariţia sarcinii. Deoarece implantarea oului fertilizat se produce în a şasea zi de la concepţie, acest interval oferă posibilitatea de a împiedica apariţia sarcinii chiar după fertilizare.

Metodele recomandate sunt:

a. **Contracepţia orală hormonală cu estro-progestative**. „Pilula de a doua zi” (metoda Yuzpe) constă în administrarea într-un interval de 72 de ore de la expunere a unei prize de 2 tablete de contraceptive orale combinate conţinând 50 µg etinilestradiol + 250 µg levonorgestrel per tabletă, urmată de o altă priză de 2 tablete după 12 ore (în total, 100 µg etinilestradiol + 1 mg levonorgestrel). Acest procedeu trebuie considerat ca o excepţie şi nu ca o metodă de rutină, iar eficienţa sa este strict legată de respectarea intervalului de 72 de ore în care trebuie administrat. Contraindicaţiile sunt aceleaşi cu ale contracepţiei hormonale amintite într-un capitol anterior. Efectele secundare posibile sunt: greţuri şi vărsături; sângerări neregulate; mastodinie; cefalee. Monitorizarea clinică: femeia trebuie reexaminată după o lună, pentru excluderea diagnosticului de sarcină în cazul eşecului metodei pentru alegerea unei metode contraceptive de durată. Rata eşecurilor de la 0,5-1,7%, în funcţie de utilizarea corectă şi expunerea multiplă.

b. **Contracepţia cu pilule numai cu progestină** a fost introdusă în practica contracepţiei de urgenţă datorită eficienţei ridicate. Produsul special conceput în acest scop conţine 0,75 mg levonorgestrel în fiecare dintre cele 2 tablete din pachet, ce pot fi administrate separat, la interval de 12 ore, sau în priză unică.

c. **Contracepţia cu estrogeni**. Administrarea de estrogeni în doze mari, în primele 72 de ore după contactul sexual neprotejat, evită apariţia sarcinii printr-un mecanism care implică alterarea motilităţii tubare, interferarea activităţii luteale prin intermediul prostaglandinelor şi modificări endometriale. Se administrează etinilestradiol 5 mg/zi, zilnic, 5 zile. Rata eşecurilor este de 0,15%.

d. **Contracepţia prin DIU cu cupru** necesită aplicarea în intervalul primelor 5 zile care urmează contactului sexual neprotejat. Metoda poate fi utilizată în cazurile în care estrogenii sunt contraindicați, dar trebuie luate precauții speciale la nulipare, având în vedere riscurile bolii inflamatorii pelvine. Eficacitatea este de aproximativ 98%, incidența sarcinii ectopice rămânând neschimbată.

e. **Contracepția cu antigonadotrofine** – Danazol, 600 mg, 2 doze la 12 ore – are acțiune androgenică slabă și nu a intrat în practica curentă, datorită efectelor secundare specifice. Rata eșecurilor este de 2%.

f. **Contracepția cu substanțe antiprogesteronice.** Au fost introduse RU 486 (Mifepristone) antagonist al progesteronului aparținând derivaților de sinteză 19-norsteroidici și Epostane, inhibitor al 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei, care împiedică conversia pregnenolonului în progesteron. Ambele preparate s-au dovedit foarte eficiente în contracepția postcoitală, sunt lipsite de efecte secundare și pot induce și avortul. Deoarece determină apariția menstruației în decurs de 72 de ore de la administrare, a fost propusă chiar utilizarea acestora sub formă de contraceptiv oral, cu administrare lunară în doză unică.

Problemele aflate în studiu în acest moment se referă la: analogii de GnRH, vaccinurile contraceptive (anti-spermatozoid, anti-ovul, anti-HCG), vaccinurile antitrofo-blastice, contraceptivele hormonale pentru bărbați, noi tehnici de sterilizare masculină, contracepția prin prostaglandine și antiprogestine.

6

INFERTILITATEA CUPLULUI

Conf. Dr. Iolanda-Elena Blidaru
Dr. Liliana Strat
Dr. Dragoş Aursulesei

Definiția

Infertilitatea cuplului se defineşte prin incapacitatea de a obține o sarcină după o perioadă de 1 an în care au avut loc contacte sexuale normale, ritmice, în absența utilizării oricărei metode contraceptive.

Fecundabilitatea unui cuplu normal, adică probabilitatea de a obține sarcina în cursul unui singur ciclu menstrual, a fost estimată la 20-25%. Pe baza acestei estimări, aproximativ 90% din cupluri ar tebui să obțină o sarcină după 12 luni de coabitare.

Frecvența

Această condiție afectează aproximativ 10-15% dintre cuplurile aflate la vârsta reproducerii.

Clasificarea

Infertilitatea cuplului poate fi clasificată în infertilitate primară, în care în antecedente nu a existat nici un episod gestațional şi infertilitate secundară, în care au existat unul sau mai multe antecedente gestaționale, indiferent de modul de finalizare (naştere, avort, sarcină ectopică).

Termenul de „sterilitate" este evitat datorită conotațiilor sale, fiind rezervat cazurilor cu fertilitatea definitiv compromisă.

Generalități

Infertilitatea poate fi explicată prin participarea factorilor feminini şi masculini. De aceea este necesară abordarea ambilor parteneri în cadrul investigațiilor, în special în infertilitatea primară.

Examenul cuplului presupune mai multe etape.

Consultaţia iniţială, efectuată în multe cazuri de medicul de familie, trebuie să precizeze:

- elemente generale ca motivaţia cuplului, durata infertilităţii, vârsta partenerilor, durata coabitării, tipul, durata şi momentul abandonării contracepţiei folosite, caracteristicile vieţii sexuale, condiţii de viaţă;
- antecedentele feminine privind tulburări menstruale, infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcinile anterioare (eventuale);
- antecedentele masculine asupra evoluţiei pubertăţii, eventualelor infecţii epididimo-testiculare, chirurgia herniilor, intoxicaţii profesionale.

Examenul clinic se referă la:

– examenul ginecologic – tipul constituţional (talie, greutate), pilozitate axilară şi pubiană, aspectul sânilor (volum, consistenţă, eventuale scurgeri mamelonare), inspecţia organelor genitale externe, examenul cu valvele al colului (glera cervicală) şi vaginului, examenul vaginal digital combinat cu palparea abdominală pentru precizarea caracterelor uterului şi anexelor (poziţia, volumul, consistenţa, mobilitatea, sensibilitatea);

– examenul clinic al partenerului – semnele de hipogonadism (fenotipul, diametrele biacromial şi bitro-hanterian, gradul masculinizării, ginecomastia, anosmia etc.), examenul organelor genitale externe, adică testicul, epididim şi deferent (volumul, consistenţa, mobilitatea, sensibilitatea), examenul penisului, prostatei, veziculelor seminale.

Concluziile furnizate de acest prim examen pot fi:

a. cauză evidentă (rar), prin malformaţii, antecedente semnificative chirurgicale, intersexualitate;
b. cauză probabilă;
c. cauză nedecelabilă prin anamneză şi examen clinic; se impune extinderea investigaţiilor (curba menotermică, glera cervicală, testul postcoital).

În aproximativ 15% dintre cazuri, cauza infertilităţii rămâne obscură la finalizarea tuturor investigaţiilor. Această categorie a cazurilor cu infertilitate de cuplu inexplicabilă se caracterizează prin următoarele aspecte:

- examen fizic normal;
- absenţa antecedentelor semnificative (generale sau ginecologice);
- cicluri menstruale regulate;
- curba menotermică bifazică, faza luteală de minim 12 zile;
- testul postcoital (Sims-Hühner) normal;
- minim două spermograme normale;
- investigaţii hormonale normale;
- histerosalpingografia şi celioscopia negative.

Infertilitatea feminină

Factorii cervico-vaginali

Frecvența

Factorii cervico-vaginali sunt cauza infertilității în 3-5% din cazurile de infertilitate feminină.

Fiziologia

Epiteliul de la nivelul colului este de două tipuri: pavimentos stratificat nekeratinizat de pe suprafața exocolului şi vaginului şi cilindric unistratificat secretor ce tapetează canalul endocervical.

Epiteliul secretor produce glera cervicală care este un gel semisolid compus din glicoproteine, ce formează o rețea tridimensională (cu un aranjament ce diferă în funcție de secrețiile de estrogen şi progesteron), plasmă conținând electroliți, lipide, aminoacizi, enzime, imunoglobuline şi componenta celulară.

Principalele proprietăți ale glerei cervicale sunt:

- cristalizarea, accentuată de estrogeni şi diminuată de progesteron;
- vâscozitatea, minimă în perioada periovulatorie, creşte considerabil sub acțiunea progesteronului;
- adezivitatea;
- filanța.

Funcțiile glerei cervicale care îi conferă un rol deosebit de important în procesul de fertilizare sunt:

- permisivitate pentru migrarea spermatozoizilor care atinge un maxim în perioada ovulatorie;
- capacitarea spermatozoizilor;
- selectarea fizică a spermatozoizilor;
- funcția bacteriostatică.

Etiologia

Vaginul şi colul pot fi cauze de infertilitate datorită unor condiții patologice ce le afectează proprietățile morfo-funcționale:

- agenezii sau hipoplazii vaginale;
- septuri;
- inflamații ca vaginita, cervicita, vaginoza bacteriană;
- fibromiomul cervical;
- sinechiile cervicale;

- modificări ale glerei de ordin imunologic prin implicarea citokinelor sau a anticorpilor antisper-matozoizi;

Glera cervicală ce conţine TNF-α poate afecta potenţialul de penetrare al spermatozoizilor prin inhibarea motilităţii spermatozoizilor şi a capacităţii lor fertile. Anticorpii antispermatozoizi prezenţi în gleră pot fi de origine masculină, produşi prin autoimunizare, caz în care spermatozoizii nu pot traversa glera din cauza reacţiei între anticorpii de pe membrana spermatică şi receptorii nespecifici ai componentei Fc a imunoglobulinelor din gleră. Anticorpii antispermatozoizi de origine feminină, produşi prin izoimunizare, permit pătrunderea şi difuzarea parţială a spermatozoizilor în gleră, dar cu pierderea progresivă şi completă a motilităţii.

Diagnosticul

Se bazează pe examenul clinic general şi următoarele investigaţii:

– examenul vaginal cu valvele precizează aspectul exocolului şi pereţilor vaginali, prezenţa şi aspectul eventualelor formaţiuni sau scurgeri;

– prelevarea frotiului citologic (FCD), examen colposcopic, test Lahm-Schiller;

– prelevarea probelor bacteriologice (FCB, secreţie din col pentru cultură şi antibiogramă);

– histerometria, histerografia, histeroscopia pentru evidenţierea unor condiţii anormale ale colului (formaţiuni polipoase, cicatrici etc);

– cercetarea glerei cervicale privitor la cantitate, claritate, vâscozitate, filanţă şi cristalizare (implicate în pasajul transcervical al spermatozoizilor), pH (implicat în metabolismul spermatozoizilor);

– testele de penetrare in vivo:

1. ***testul postcoital Sims-Hühner*** evidenţiază capacitatea de pătrundere, migrare şi supravieţuire în gleră a spermatozoizilor. Se execută în perioada ovulatorie prin recoltarea de gleră cervicală după 6-10 ore de la un raport sexual şi cercetarea la microscop. Rezultatele pot fi negative (nici un spermatozoid mobil pe câmp) sau pozitive de diverse grade (cel puţin 5 spermatozoizi mobili pe câmp);
2. ***testul fundic postcoital***, care evidenţiază prezenţa spermatozoizilor în produsul prelevat de la fundul uterului după 18-24 de ore;

– testele in vitro, de însămânţare intracervicală, de penetraţie in vitro sau testele încrucişate se efectuează în laborator, comparaţia se face cu un martor; au o aplicare restrânsă.

Tratamentul

Are următoarele obiective:

- tratamentul infecţiilor, în funcţie de agentul etiologic (Chlamidia, Neisseria, fungi, trichomonas, Gardnerella, micoplasme etc), cu substanţe antibacteriene aplicate local, diatermocoagulare;
- refacerea calităţii glerei cervicale şi în subsidiar ameliorarea troficitatea cervicală prin administrare de gonadotrofine (HMG sau FSH pur) şi / sau estrogeni;
- corecţia chirurgicală a septurilor, sinechiilor, stenozelor;
- aplicarea unor tehnici de reproducere asistată medical sau de inseminare artificială (de ex. intrauterină) în cazul glerei incompatibile; unii autori recomandă raporturi sexuale protejate timp de 2-6 luni (până la dispariţia anticorpilor antispermatozoizi).

Factorul uterin

Frecvenţa

Factorul uterin reprezintă participarea corpului uterin în cadrul fecundităţii feminine. Deşi anomaliile uterine sunt asociate în special cu patologia abortivă, unele condiţii patologice ale corpului uterin pot fi considerate drept cauză a infertilităţii, fiind responsabile de aproximativ 5% din totalitatea cazurilor de infertilitate.

Fiziologia

Endometrul se află sub influenţa nivelurilor de estrogeni şi progesteron. Cea mai importantă modificare, în perspectiva inplantării este răspunsul la acţiunea proges-teronului, care induce transformarea secretorie. Alterarea răspunsului endometrului determină scăderea posibilităţilor de apariţie a unei sarcini.

În esenţă, funcţiile endometrului sunt:

- funcţia secretorie, ce asigură producţia proteine, mucine, glicogen, fosfolipide, vitamine, precum şi secreţia intracelulară de glicogen;
- funcţia menstruală;
- funcţia de facilitare a ascensionării spermatozoizilor;
- funcţia antimicrobiană;
- funcţia de asigurare a supravieţuirii şi nidaţiei oului şi sediu al placentaţiei.

Etiologia

Participarea patologiei corpului uterin în etiologia infertilităţii se referă la următoarele situaţii:

- anomalii congenitale: agenezii unilaterale (uter unicorn) sau bilaterale (sindromul Rokitansky – Küster - Hauser), uter bicorn, septat, hipoplazic, deplasat;
- fibroamele uterine, mai ales cele submucoase şi intramurale, pot fi asociate cu pierderea sarcinii, dar şi cu infertilitatea datorită fie sângerărilor anormale, fie interferării transportului spermatozoizilor şi implantării zigotului;
- anomalii dobândite: inflamaţii (endometrita specifică sau nespecifică), distrofii ale endometrului în cadrul endo-metriozei sau fibromatozei, sinechii (sindrom Asherman).

Sinechiile uterine sunt cicatrici aderenţiale care interesează endometrul pe suprafeţe variabile. Acestea reprezintă un mediu ostil pentru spermatozoizi şi ou, prin crearea de dificultăţi de implantaţie şi placentaţie. Clasificarea histeroscopică a sinechiilor distinge trei clase:

- clasa I – uşoare, afectează mai puţin de o treime din cavitate, ambele orificii tubare fiind vizibile;
- clasa II – moderate, interesează mai puţin de jumătate din cavitate, un singur orificiu tubar vizibil;
- clasa III – severe, interesează mai mult de jumătate de cavitate, nici un orificiu tubar vizibil.

Diagnosticul

Se bazează pe anamneză, examenul clinic general, examenul local (examen vaginal cu valvele şi examen vaginal digital) şi următoarele investigaţii:

- histerosalpingografia (HSG) evidenţiază anomaliile de formă şi volum din hipoplazii, malformaţii şi patologia intracavitară (fibroame submucoase, sinechii, polipi);
- ecografia, utilă pentru diagnosticul malformaţiilor, fibromatozei, formaţiunilor parauterine);
- biopsia endometrului, indicat a fi practicată în zilele 21-24 ale ciclului este importantă în cadrul bilanţului infertilităţii deoarece permite decelarea unor anomalii ca endometrita şi în special întârzierea maturaţiei endometrului;
- histeroscopia confirmă şi tratează anomaliile evidenţiate prin HSG (sinechie, fibrom, polip) şi decelează unele aspecte de endometrită sau distrofii vasculare invizibile pe HSG; rareori poate aprecia permeabilitatea tubară prin semne indirecte.

Tratamentul

Tratamentul infertilităţii cauzate de factorul uterin este predominant chirurgical. Chirurgia pe cale abdominală sau histeroscopică este indicată pentru corectarea malformaţiilor (uter septat, bicorn), sinechiilor, fibromioamelor submucoase. În chirurgia abdominală a fibroamelor se practică intervenţii restrânse de tipul miomectomie, miometrectomie. Indicaţia operatorie trebuie riguros stabilită deoarece totuşi fibroamele sunt o cauză rară de infertilitate, iar miomectomia abdominală poate determina infertilitate prin formarea aderenţelor postoperatorii.

Sinechiile uterine pot fi tratate chirurgical, prin rezecţie histeroscopică (liza aderenţelor) sau prin dilataţie şi chiuretaj. Pentru prevenirea refacerii ţesutului cicatricial se tamponează cavitatea cu meşe îmbibate cu estrogeni (stimulează refacerea endometrului), corticoizi, antibiotice (previn infecţia) şi se aplică terapia estrogenică postchirurgicală (2.5 mg pe zi, 1-2 luni). Pentru a preveni aderenţele poate fi introdus un dispozitiv intrauterin pe o perioadă limitată.

În hipoplazie se administrează tratament hormonal (estrogeni local şi pe cale generală şi progesteron sau progestative de sinteză) şi balneofizioterapie cu scopul creşterii circulaţiei locale şi a troficităţii.

Pentru infecţii se recomandă antibiotice 8-10 zile în funcţie de antibiogramă, în formele hemoragice se asociază estrogenoterapia. Endometrita tuberculoasă poate fi o cauză de infertilitate care are rate scăzute ale sarcinii în ciuda aplicării tratamentului.

Infertilitatea. Factorul tubar

Leziunile tubare reprezintă 30-50% din toate cauzele de infertilitate feminină. Factorul tubar este cel mai important dintre toţi factorii etiologici ai infertilităţii feminine.

Noţiuni de morfofiziologie tubară

Trompa are o lungime de cca 12 cm şi este divizată în 4 porţiuni (pavilionară, ampulară, istmică, intramurală). Diametrul lumenului este variabil: 0,2-0,4 mm în porţiunea intramurală, 0,25-2 mm în porţiunea istmică şi până la 10 mm în cea ampulară. Peretele tubar este format din 4 straturi concentrice: epiteliu cilindric unistratificat, ţesut conjunctiv, tunică musculară, seroasă.

Stratul epitelial este constituit din 2 tipuri celulare principale: secretorii şi ciliate. Mucoasa este organizată în pliuri foarte ramificate, celulele ciliate predominând pe zonele înalte ale pliurilor.

Ascensiunea spermatozoizilor se realizează în 2 faze: una iniţială, rapidă şi alta tardivă, progresivă. Faza rapidă este efectul contractilităţii mucoasei uterine (stimulare sexuală externă, prezenţa PGE2 şi PGF2α). Joncţiunii utero-tubare i s-au atribuit roluri de rezervor de spermatozoizi şi de selecţie (date contradictorii). Se discută şi despre un fenomen de capacitare a spermatozoizilor la nivelul uterului şi trompelor. Coordonarea calităţilor spermatozoizilor cu transportul lor este fundamentală în perspectiva fecundaţiei.

În general, se admite că fimbria realizează contactul cu suprafaţa ovarului prin contracţiile ligamentului tuboovarian şi mezosalpinxului. Cilii care tapetează suprafaţa pavilionului vin în contact cu masa în interiorul căreia se află ovulul în momentul expulziei sale din foliculul rupt. Captarea masei ovocitare este eficientă în cca 60% din cicluri. Acest proces este favorizat de un curent peritoneal dirijat către pavilion şi amplificat de presiunea intratubară negativă.

Motricitatea ciliară pare să joace un rol de prim ordin în transportul ovocitului şi oului fecundat. Proporţia celulelor ciliate este mai mare la nivelul pavilionului scăzând în regiunile ampulară şi istmică.

Numărul şi comportamentul cililor se află sub influenţa estrogenică. Infecţiile tubare reduc numărul celulelor ciliate. Această deciliere explică, probabil, persistenţa infertilităţii după restabilirea permeabilităţii tubare.

Activitatea mioelectrică tubară, deosebit de complexă, este considerată ca un important factor în transportul gameţilor.

Rolul fluidului tubar este fundamental pentru supravieţuirea gameţilor şi în procesele fecundaţiei şi transpor-tului zigotului. Acest rol este realizat prin secreţiile celulelor epiteliale, lichidul de transsudare de la nivelul capilarelor tubare, lichid peritoneal ce conţine şi lichidul folicular în perioada ovulaţiei. Acest fluid asigură metabolismul aerobiotic, suportul energetic (glucoza) şi nutriţia (proteine serice).

Secreţiile tubare posedă şi un echipament enzimatic complex. Aceste enzime participă la dispersia celulelor *cumulus*-ului şi la eliminarea compuşilor de pe suprafaţa sperma-tozoizilor în sensul preparării capacitării. Există şi o participare enzimatică în reglarea compoziţiei secreţiei tubare (pH, glicoliză).

Mediul tubar este puţin favorabil unei dezvoltări embrionare prelungite. Oul, încorporat în *cumulus*, efectuează un pasaj rapid al porţiunii distale a regiunii ampulare. El este reţinut în apropierea joncţiunii istmo-ampulare timp de 72 de ore, interval în care este fecundat. Urmează o traversare rapidă a istmului. La cca 80 ore de la ruptura foliculului, blastocistul se află în cavitatea uterină.

Trompa este sediul întâlnirii gameţilor. Odată format, embrionul este condus în cavitatea uterină unde va atinge dezvoltarea completă. Infertilitatea de cauză tubară poate fi, deci, explicată de lipsa condiţiilor favorabile realizării fecundaţiei sau de imposibilitatea asigurării transportului gameţilor sau oului.

Etiologie

Factorii tubari pot fi grupaţi în 2 mari categorii: peritubari şi tubari.

Factorii **peritubari** cuprind: obstrucţii, cuduri, tulburări de motilitate şi vascularizaţie induse prin diferite procese de vecinătate (aderenţe, fibromioame, tulburări de statică uterină, tumori ovariene, apendicita).

Factorii **tubari** sunt inflamatori şi neinflamatori şi pot determina obstrucţii sau tulburări ale vascularizaţiei sau motilităţii tubare.

Factorii inflamatori deţin 60-80% din toată etiologia tubară. Inflamaţiile pot fi specifice sau nespecifice şi au drept rezultat constituirea de stenoze şi obstrucţii la diferite zone tubare; obstrucţiile distale determină constituirea unor dilataţii cu diametre de până la 2 cm (sactosalpinx) sau mai mari de 2 cm (hidrosalpinx).

Factorii neinflamatori:

- endometrioza (20% din întreaga etiologie tubară);
- chiuretaje uterine traumatice, HSG, BE, histeroscopia, aplicarea sterilетului executate în condiţii improprii;
- intervenţii chirurgicale pe uter sau/şi ovare;
- diverticuli, distrofii, malformaţii.

Diagnostic

Se va cerceta dacă din antecedente pot fi reţinute unul sau mai multe din următoarele elemente: infecţii utero-anexiale, avorturi sau naşteri complicate cu infecţii, manevre intrauterine (HSG, BE, IUTK, hidrotubaţii, histeroscopie) complicate, intervenţii chirurgicale (uter, ovar, trompe, apendice), contracepţie intrauterină.

Examenul clinic constă în EV şi EVD.

Investigaţia paraclinică:

- IUTK (insuflarea utero-tubară kimografică) se execută în intervalul zilelor 8-11, şi constă în insuflarea de CO2, debit constant, 40 cm3/minut şi urmărirea înregistrării pasajului în cavitatea abdominală;
- HSG (histero-salpingografia), examen radiologic ascendent, util pentru precizarea sediului obstrucţiei, existenţei diverticulilor, polipilor, testării difuzării peritoneale a substanţei de contrast (proba Cotte);
- celioscopia permite vizualizarea regiunilor pavilionară şi ampulară (sinechii nedetectabile radiologic), microbiopsia fimbriei, necesară precizării caracterelor cililor şi gradului inflamaţiei mucoasei tubare;
- testul Speek constă în instilarea intrauterină de ser fiziologic şi fenilsulfonftaleină; la 30 de minute de la ingestia de apă, se practică un

cateterism vezical, urina fiind tratată cu o soluţie alcalină; coloraţia roz-roşu este caracteristică probei pozitive;

Într-o perspectivă istorică, se poate constata că explorarea tubară a fost, iniţial, extrem de grosieră pentru că IUTK permitea, cu aproximaţie, stabilirea permeabilităţii iar HSG procura imagini uneori greu de interpretat (doar proba Cotte dă indicaţii asupra existenţei sau absenţei permeabilităţii tubare).

- Salpingoscopia (tuboscopia) se realizează pe cale celioscopică sau histeroscopică (cateterizarea ostium-ului tubar până la joncţiunea ampuloistmică, cu ajutorul unui fibroscop).

Se pare că examinarea primilor centimetri ai pavilionului şi regiunii ampulare este cea mai utilă pentru că la acest nivel sunt localizate cele mai multe dintre sinechiile tubare. Tuboscopia are şi calităţi prognostice şi terapeutice, relevând aspecte de scleroză şi/sau dispariţia pliurilor normale, eşecul plastiei tubare sau reducerea şanselor obţinerii unei sarcini. Prin tuboscopie se pot libera unele sinechii.

- Dintre explorările de dată recentă fac parte şi metodele histologice. Studiul cililor tubari, cu ajutorul microscopiei electronice furnizează unul dintre cele mai bune elemente de prognostic.

Posibilităţile actuale de care dispune explorarea tubară nu pot, totuşi, realiza o evaluare exactă a stării trompelor şi a proprietăţilor lor fiziologice.

Tratament

Tratamentul patologiei tubare poate fi medical sau chirurgical.

Tratamentul medical este general şi local.

Tratamentul **general** este medicamentos (vaccinuri nespecifice, corticoizi, fenilbutazonă, alfa chimotripsină, danazol în cazurile în care obstrucţia coexistă cu endometrioza) şi balnear (tamponamente şi irigaţii vaginale, US). Tratamentul balnear mizează pe realizarea următoarelor efecte: accelerarea circulaţiei utero-tubare, diminuarea stazei şi edemului, ameliorarea troficităţii peretelui tubar, accelerarea cineticii.

Tratamentul **medical** local constă în instilaţii (perfuzii) uterotubare cu amestecuri ce conţin antibiotice (rol bacte-riostatic şi bactericid), hidrocortizon (antiinflamator, antiexu-dativ, antisclerozant), fermenţi litici, novocaină (rol trofic, anestezic). Instilaţiile utero-tubare sunt indicate în obstrucţiile proximale sau pavilionare, în stenoze, după plastii tubare distale. Se efectuează în prima jumătate a ciclului, la una, două zile, după administrarea unui antispastic.

Tratamentul **chirurgical** trebuie să respecte următoarele principii:

- selectarea atentă a cazurilor (cauza tubară trebuie să fie unică);
- să fie realizată de specialişti antrenaţi;
- instumentar adecvat;
- hemostază atentă, peritonizare perfectă;

- traumatism minim, umezirea permanentă a țesuturilor;
- tratament postoperator necesar evitării formării aderențelor (mobilizare precoce, tratament general, hidrotubații).
- există mai multe forme de tratament chirurgical: chirurgia macroscopică (clasică), microchirurgia, chirurgia per celioscop, chirurgia ce utilizează laserul. Enumerăm câteva tipuri de intervenții realizate cu mijloacele chirurgiei clasice:
- salpingoliza (secționarea aderențelor peritubare);
- codonoliza (desfacerea aderențelor franjurilor aglutinate, cu redeschiderea ostium-ului abdominal);
- salpingostomia (realizarea unui nou ostium tubar abdominal; poate fi terminală, medio-ampulară sau istmică);
- implantarea tubo-uterină;
- anastomoze tubare termino-terminale;
- plastia tubară.

Microchirurgia (chirurgie la microscop) a reușit să amelioreze rezultatele chirurgiei tradiționale. Poate realiza următoarele tipuri de intervenții: salpingoliza, salpingostomia, anastomoza utero-tubară sau medio-tubară. Cele mai tentante indicații rămân desterilizările (sterilizare prin clip) și leziunile ocluzive proximale. După rezolvarea ocluziei tubare prin tehnici de microchirurgie aproximativ 60% până la 80% din paciente obțin o sarcină.

Chirurgia per celioscop este o metodă dezvoltată în ultimii ani. Principala indicație este reprezentată de obstrucțiile tubare distale.

Repermeabilizarea tubară prin neosalpingostomia celioscopică este similară celei obținute per laparotomie (cca 60%).

Laserul cu CO2 poate fi utilizat în executarea salpingostomiilor.

Chirurgia tubară nu mai este considerată o terapie efectivă a infertilității. Tehnicile noi nu i-au crescut eficiența. În plus trebuie precizat că aproximativ 10% din concepțiile obținute după tratamentul infertilității de cauză tubară sunt sarcini ectopice.

Factorul ovarian

Frecvența

Patologia ovariană explică 20-25% din etiologia infertilității feminine.

Noțiuni de fiziologie

Funcția ovariană are un caracter ciclic al cărui fenomen central este ovulația. În urma acestui proces este furnizat ovocitul de ordinul II. După ovulaţie, celulele granuloasei şi tecii interne se luteinizează, foliculul matur ovulator transformându-se în corp progestativ.

Foliculogeneza este controlată de FSH, procesul ovulaţiei şi activitatea corpului progestativ aflându-se sub dependenţă LH. În prima parte a ciclului (faza foliculară) sinteza endocrină se face pornind de la colesterol acetat, pe calea Δ5 pregnenolon, ajungându-se la Δ4 androstendion şi testosteron. Teaca internă este specializată în furnizarea precursorilor androgeni, granuloasa, prin procese de aromatizare, transformându-i în E1 şi E2.

Etiologia

Afecţiuni congenitale. Disgeneziile gonadale reprezintă o gamă largă de anomalii în dezvoltarea gonadelor, de la completa aplazie la defecte minore. Tipul disgeneziei depinde de stadiul dezvoltării gonadelor în care a survenit blocarea:

- sindromul Turner (complet) se datorează pierderii braţului scurt al cromosomului X. Acest braţ posedă determinanţi gonadali şi extragonadali. La aspectul somatic cunoscut, se notează gonadele de aspect fibros („în bandeletă");
- disgenezia gonadală pură se caracterizează prin: fenotip feminin, schiţe gonadale bilaterale, talie normală sau excesivă, infantilism sexual, cariotip 46/XX (mozaicuri sau 46 /XY);
- disgenezia gonadală mixtă: testicul anormal cu, sau fără ovar fibros, organe genitale externe ambigui, linii celulare cu cromosom Y;
- sindromul ovarelor paupere: capital folicular sărac, stromă fibroasă;
- sindromul Klotz: foliculi primordiali prezenţi, insensibili la acţiunea gonadotrofinelor;
- testicul feminizant (pseudohermafroditism masculin): cariotip 46/XY, gonade masculine, lipsa sensibilităţii la secreţia androgenică;
- sindroame hipotalamo-hipofizare cu influenţe negative asupra funcţiei ovariene: sindromul De Morsier-Kallman, anorexia nervoasă, adenom hipofizar, sindroame amenoree-galactoree;
- afecţiuni ale tiroidei, CSR, obezitate.

Afecţiuni dobândite

- chisturi ovariene funcţionale: foliculare, sub dependenţă FSH, cu secreţie excesivă de estrogeni sau luteinice, sub dependenţă LH, reprezentând transformarea chistică, persistentă, a unui corp progestativ iniţial normal;
- tumori active din punct de vedere endocrin (granuloasă, teacă, arenoblastom) sau nefuncţionale (care produc distrucţia parenchimului, compresia tubară, inhibiţia controlaterală);

- inflamațiile determină distrofii, distrucții ale parenchimului, blocuri aderențiale;
- compromiterea parenchimului prin agenți ionizanți sau intervenții chirurgicale;
- endometrioza, o cauză rară;
- distrofiile pot fi polichistice, ecografice și micropo-lichistice; distrofia micropolichistică se caracterizează prin: spaniomenoree, amenoree (instalate progresiv), creștere ponderală, hirsutism, ovare mari, cu suprafață regulată, dure, nedureroase, stromă hiperplazică;
- insuficiența fazei luteale constituie una din cauzele importante; poate fi indusă de numeroase circumstanțe: neuroendocrine (creșterea pulsatilității LH, deficit de FSH în faza foliculară, *peak* de LH inadecvat, raport LH/FSH anormal, hiperprolactinemie), ovariene (reducerea numărului de foliculi primordiali, accelerarea luteolizei) și alți factori (hipoxie cronică, boli cronice, stress psiho-social, droguri);
- hiperprolactinemia explică aproximativ 20% din cazurile de anovulație; acționează prin:
  - scăderea producției de progesteron;
  - scăderea răspunsului celulelor granuloasei la acțiunea LH;
  - efecte hipofizare;
  - efecte hipotalamice (scăderea pulsatilității LH).

Diagnostic

- anamneza: caracterele ciclului menstrual, antecedente gestaționale, modificări endocrine, metabolice, nervoase (contextul somatohormonal);
- examenul fizic: talie, caractere sexuale secundare, eventuale malformații, EV (trofocitate, gleră), EVD (uter, formațiuni parauterine);
- examene paraclinice:

– explorarea foliculului: dozarea FSH plasmatic; testarea raportului LH/FSH (normal, 0,6 în faza foliculară, aproximativ 4 la ovulație, 1-2 în faza luteală precoce); dozarea estrogenilor (fenol steroizi urinari sau în plasmă);

– teste de ovulație: determinarea (RIA) a *peak*-ului LH (precede ovulația cu 12-24 ore); dozarea progesteronului urinar (complexul pregnandiol are valori normale 3-8 mg/24 ore) sau plasmatic; curba temperaturii bazale (are ca substrat efectul hipertermizant al progesteronului la nivel hipotalamic; se studiază momentul decalajului, durata sa și calitatea platoului hipertermic); FCH (postovulator se observă plicaturări celulare, tendință la grupare, creșterea indicelui picnotic); glera cervicală: cantitate, cristalizare, filanță, vâscozitate, caractere biochimice (NaCl, glucoză, proteine); biopsia de endometru: se efectuează în zilele 21-24 și testează receptarea acțiunii progesteronului;

– explorarea corpului progestativ: dozări ale progesteronului, prolactinei; biopsia de endometru; test de stimulare cu HCG (absenţa răspunsului certifică insuficienţa); teste de stimulare – frenare (dexametazonă); ecografia (permite monitorizarea dezvoltării foliculare, aprecierea ovulaţiei, detectarea prezenţei corpului progestativ);

– explorarea hipotalamo-hipofizară: radiografie de şea; examen de fund de ochi; dozarea prolactinei serice; teste cu LHRH, clomifen sau combinate;

– studiul factorilor endocrini asociaţi: CSR (17 CS urinari totali sau fracţionaţi – androsteronul şi etiocolanolonul au origine comună, ovariană şi suprarenaliană, DHEA are origine suprarenaliană; dozarea testosteronului plasmatic (65% origine CSR), teste de frenare cu dexametasonă, stimulare cu HCG); explorarea tiroidei;

– alte investigaţii: celioscopia, cu sau fără biopsia ovarului; examene citogenetice (cromatină, cariotip, dermatoglife); ecografie (sindromul luteinizării fără ovulaţie); examen ORL, EEG.

Principii terapeutice

- orice încercare terapeutică va fi precedată de o selecţie a cazurilor (există situaţii compromise definitiv);
- pot fi aplicate tratamente diverse: antiinflamatorii, fizioterapie, chirurgical;
- tratamente hormonale:
  - când axa hipotalamo-hipofizară este intactă, se aministrează Clomid;
  - în hiperprolactinemii se indică Bromocriptina;
  - glucocorticoizii se administrează în hiperandrogeniile suprarenaliene;
  - gonadotrofinele se recomandă în insuficienţele hipofizare;
  - insuficienţele hipotalamo-hipofizare se tratează în funcţie de rezultatul testului cu GnRH: când testul este negativ se indică HMG/HCG (insuficienţă hipofizară); dacă testul este pozitiv (insuficienţă hipotalamică) se administrează GnRH (pulsatil).

Stimularea ovulaţiei este indicată în distrofiile poli-chistice şi sindroamele amenoree-glactoree. Pot fi utilizate diverse preparate: Clomifen (Clomid) cu acţiuni de stimulare hipotalamo-hipofizară a secreţiei de gonadotrofine şi stimulare a steroidogenezei ovariene; tablete a 50 mg, maximum 200 mg/zi, din ziua a 5-a până în ziua a 9-a, durata maximă a tratamentului 6 cicluri, eficienţă 75%; Ciclofenil, 3x200 mg/zi, din ziua a 5-a, 5 zile.

Tratamentul cu gonadotrofine se poate realiza după următoarea schemă: Humegon (FSH), 10-12 zile, 1-2 fiole/zi (realizarea maturaţiei foliculare), Pregnyl (HCG), zilele 8, 11, 13 (favorizarea ovulației); principalul efect secundar este hiperstimularea și sarcinile multiple.

Tratamentul insuficienței luteale este controversat. Sunt autori care separă cazurile cu acest deficit în 2 grupe:

- insuficiență luteală secundară eliberării unui ovul de către un folicul imatur sau cu titruri de E2 insuficiente pentru a realiza sinteza receptorilor progesteronici; tratamentul se face cu stimulatori ai ovulației și progesteron;
- insuficiența luteală pură (ovul matur, corp progestativ deficitar); tratament cu progesteron.

În sindroamele amenoree-galactoree și în hiper-prolactinemii (fără galactoree) se administrează bromocriptina (Parlodel), 5 până la 15 mg/zi, per os; tratamentul se începe cu doze mai mici.

Infertilitatea masculină

Studiile recente consideră 50% din cupluri ca fiind subfertile, în 30% din cazuri cauza este masculină, iar în 20% din cazuri ambii parteneri sunt implicați.

Noțiuni de morfofiziologie

Gonada masculină este constituită din:

- matrice conjunctivă;
- tubi seminiferi: epiteliul seminifer (sediul spermatogenezei) este constituit din celule somatice, celule Sertoli, celule germinale; spermatogeneza este un proces continuu, un ciclu complet (spermatogonie - spermatozoid) necesită, în medie, 74 zile;
- celulele interstițiale (Leydig), sub influența LH, realizează sinteza androgenilor; testiculul secretă testosteron (care, la nivelul țesuturilor țintă, sub influenta alfa reductazei, este transformat în dihidrotestosteron), androstendion, DHEA și alți steroizi (E_2, 17 progesteron);
- vase sanguine, limfatice, nervi.

Scrotul este un țesut specializat în reglarea termică locală, importantă pentru funcția gonadei. In afara testiculului, conține vasele deferente, nervi, mușchiul cremasterian.

Căile excretorii: sunt constituite din formațiunile excretorii testiculare {*rete testis*, canalele eferente și epididimul, la nivelul caruia spermatozoizii devin mobili și capabili de a realiza fecundatia), canalul deferent, veziculele seminale, canalul ejaculator. Lichidul seminal este format la nivelul următoarelor structuri: veziculele seminale, epididim, prostată. Printre altele, conține fructoză, substanțe proteice, prostaglandine.

Prostata este o glandă sexuală accesorie care secretă (discontinuu) un produs ce conţine: acid citric, fosfataze acide, proteine, agenţi fibrinolitici, Na, K, Zn, Ca, spermina.

Etiologie

▪ Anomalii congenitale de dezvoltare sau genetice:

- criptorhidia: coborâre testiculară anormală, care induce oligo-spermie sau azoospermie;
- sindromul Klinefelter, una din cele mai frecvente şi mai caracteristice anomalii, formă de hipertrofie testiculară primitivă (cariotip 47/XXY sau combinaţii de poliX sau poliY, hialinizarea tubilor seminiferi, testicule de volum foarte redus, eunucoidism, azoospermie) fără tratament;
- sindromul Ullrich-Turner (Turner masculin): fenotip turnerian, defect spermatogenetic, fără tratament;
- sindromul Reifenstein, asemănător (somatic şi spermatic) sindromului Klinefelter, fără tratament;
- sindromul celulelor Sertoli (Del Castillo): absenţa congenitală a celulelor germinale, fără tratament;
- sindromul XX, clinic, asemănător sindromului Klinefelter, hialinizarea tubilor seminiferi, fără tratament;

▪ Tulburări ale steroidogenezei testiculare: defecte congenitale ale enzimelor implicate în steroidogeneză (exemple: hiperplazia congenitală a SR, hiperactivitatea 5 alfa reductazei);

▪ Cauze infecţioase: orhita urliană poate produce oligo sau azoospermie; infecţiile sistemice determină o diminuare temporară a spermatogenezei;

▪ Anomalii vasculare:

- stări ischemice prelungite;
- varicocelul deţine 10-15% din întreaga etiologie a infertilităţii masculine (oligoastenospermie, anomalii morfologice); în patogenia varicocelului au fost incluse mai multe mecanisme: dilatarea plexului pampiniform, temperatură locală crescută, stază venoasă, defecte de oxigenare şi nutriţie testiculară; reflux de substanţe toxice renale; reflux hormonal suprarenalian şi inhibiţie a funcţiei spermatice;

▪ Factori imunologici: patogenia imunizării antispermatozoid este puţin cunscută. Spermatozoizii sunt protejaţi faţă de intervenţia sistemului imunitar prin bariera hemo-testiculară, la nivelul tubilor seminiferi, prin joncţiunile strânse existente între celulele Sertoli. În restul tractului genital, bariera endotelială pare a avea un rol echivalent.

Ruperea acestei bariere antrenează pasajul celulelor imunocompetente către tractul seminifer şi/sau transsudarea antigenelor spermatice spre țesutul interstițial; autoimunizările pot fi observate ca urmare a leziunilor testiculare, epididimale sau deferențiale (trauma- tisme, torsiuni, biopsii, tumori maligne, obstrucții, infecții).

La femeie, patogenia izoimunizării este şi mai puțin clarificata, cu atât mai mult cu cât tractul genital inseminat repetat cu milioane de spermatozoizi nu determină dezvoltarea de anticorpi decât la o minoritate de cazuri.

Producerea anticorpilor poate fi locală, la nivelul colului uterin sau asociată unei producții sistemice. Infecțiile genitale pot avea un rol adjuvant prin alterarea eficacității factorilor imunosupresori spermatici sau prin declanşarea formării de anticorpi ce reacționează încrucişat cu spermatozoizii. Femeia se poate imuniza şi față de alți constituienți spermatici (exemplu: unele proteine din plasma seminală);

■ Cauze neurologice: leziuni medulare, paraplegice;

■ Agenți fizici: radiații ionizante, căldura excesivă; agenti chimici:sulfasalazina, cimetidina, nitrofurantoina, plumbul, arsenicul, droguri ca marijuana, steroizii anabolizanti, cocaina, medicatia antihipertensiva;

■ Fumatul are efect negativ asupra spermatogenezei.

■ Alte cauze: malformații, distrofii, traumatisme, tireopatii, diabet, hiperprolactinemii, cauze necunoscute.

Diagnostic

Evaluarea capacității fertile masculine poate fi realizată în 2 etape:

A. explorare inițială;
B. investigații extensive.

A. Explorare inițială

Obiective:

- modul în care se produce ejaculatul;
- dacă se realizează o depunere adecvată în tractul genital feminin;
- capacitatea spermatică de a penetra mucusul cervical ovulator;

Realizarea:

- istoric, antecedente semnificative;
- examen fizic: impregnare androgenică, poziția, volumul şi consistența gonadelor, examenul celorlalte segmente anatomice (epididim, scrot, penis, prostată);
- testul postcoital (test de penetrare *in vivo)* evidențiază capacitatea de

pătrundere, migrare şi supravieţuire a spermatozoizilor în glera cervicală; poate fi negativ (gleră patologică, patologie vaginală, incompatibilităţi imunologice, necesită repetare) sau pozitiv, în diferite variante, de la insuficient la excelent.

B. Investigaţii extensive

Factorul endocrin poate fi apreciat prin dozări de testosteron, LH şi FSH, teste la Clomifen sau GnRH, investigaţii ale tiroidei sau CSR.

Interpretări: titrurile mari de LH şi FSH orientează spre o insuficienţă testiculară primară; titrurile mari de FSH (LH normal) spre o insuficienţă a epiteliului germinai; absenţa răspunsului la GnRH este caracteristică insuficienţei hipofizare, absenţa răspunsului la Clomifen, insuficienţei hipotalamice.

Spermograma este, probabil, cel mai important examen. Recoltarea produsului biologic se face după 2-3 zile de abstinenţă, in condiţii de afebrilitate şi în lipsa tratamentelor hormonale, cel mai frecvent prin masturbare. După mai mult de 3 zile de abstinenţă procentajele spermatozoizilor normali şi ale formelor mobile diminua. Volumul ejaculatului creşte cu 0,4 ml/zi abstinenţă iar numărul spermatozoizilor cu 13 milioane/ml.

Volumul ejaculatului normal este în medie intre 2-6 ml, la un pH de 7,2-7,8. Volumul poate fi scăzut în cazul ejaculării retrograde sau crescut după lungi perioade de abstinenţă sau în cazul inflamaţiei glandelor accesorii. Absenţa fructozei sau un pH ridicat pot fi asociate cu obstrucţia tractului ejaculator sau cu disfuncţii ale vaziculelor seminale.

Concentraţia sau densitatea spermei sunt definite ca număr total de spermatozoizi pe ml de ejaculat. Această concentraţie se situează în mod normal între 40-12o mil/ml, cu o limită de 20 mil/ml pentru a vorbi de oligospermie, care este o condiţie de infertilitate. Azoospermia poate fi secretorie (cauza situată la nivelul celulelor germinale) sau excretorie (explicată prin obstrucţii); un număr mai mare de 300 mil/ml (polispermie) este, de asemenea, o condiţie de infertilitate prin mecanisme enzimatice, imunologice, mecanice.

Motilitatea spermatozoizilor se defineşte ca procentajul de spermatozoizi mobili şi se apreciază cantitativ şi calitativ prin ritmul mişcărilor. Limita inferioară a normalului este de 50% spermatozoizi mobili, sub care vorbim de astenospermie. Aceasta explică un număr mare de cazuri de infertilitate.

Morfologia spermatozoizilor – după acest criteriu se consideră o condiţie acceptabilă prezenţa a peste 30% forme normale. Noile criterii iau în considerare toate cele trei porţiuni ale spermatozoidului şi se corelează cu ratele de succes ale tehnicilor de fertilizare in vitro; un procent de peste 14% forme normale se corelează cu un prognostic bun al fertilizării.

Numărul de leucocite din lichidul spermatic este considerat patologic când depăşeşte concentraţia de 1 mil/ml ejaculat şi poate fi expresia unei prostatite. Leucocitele trebuiesc diferenţiate de celulele germinale imature, a căror prezență într-o concentrație mai mare de 5 mil/ml traduce o condiție patologică, și anume un defect al spermatogenezei, cu un prognostic nefavorabil pentru fertilizare.

Explorarea biochimică se realizează prin dozarea diferitelor componente ale ejaculatului, secretate la diferite nivele (prostată, vezicule seminale, epididim).

Plasma seminală conţine 65% secreție produsă de veziculele seminale, 30% secreție prostatică şi 5% secreție epididimară. Compoziția sa include:

- glucide (fructoză, glucoza, sorbitol);
- acizi organici (citric, ascorbic);
- substanțe azotate neproteice (derivați de cholină, poliamină, carnitină);
- proteine serice (albumine, imunoglobuline, hormoni peptidici);
- proteine celulare (calmoduline) sau specifice (lactoferine, inhibitori de proteaze);
- lipide (colesterol, prostaglandine);
- enzime (proteaze, fosfataze, transferaze);
- compuşi minerali (Zn, Ca, Mg).

Carnitina este produsă de epididim; absența sa sugerează un obstacol la acest nivel.

Fructoza, în concentrații scăzute, poate semnifica un obstacol la nivelul veziculelor seminale.

Acidul citric, zincul şi fosfatazele acide sunt principalii markeri prostatici; absența lor permite evocarea unui obstacol în porțiunea terminală a căilor spermatice

Seminografia se realizează prin introducerea de substanțe de contrast în canalul deferent în scopul determinării sediului obstrucției. Ecografia testiculară şi endorectală permite precizarea anatomiei gonadelor şi căilor excretorii.

Biopsia testiculară este indicată în oligospermia severă şi azoospermie.

Anticorpii antispermatozoizi pot fi detectați prin două categorii de metode:

- metode indirecte, care constau în fixarea anticorpilor pe un substrat constituit din spermatozoizi normali şi care permit cercetarea anticorpilor liberi la nivelul diferitelor medii biologice (plasma seminală, ser, lichid folicular sau tubar, gleră cervicală);
- metode directe, care detectează anticorpii fixați pe spermatozoizii; cercetarea directă poate fi realizată prin 3 tehnici MAR - test (reacția mixtă de aglutinare), fixarea microbilelor de poliacril şi radioimunologică.

Anticorpii antispermatozoizi au un efect nefavorabil asupra fertilității, în unele cazuri de infertilitate fiind singurul factor etiologic. Prezența anticorpilor, la bărbat sau la femeie, reduce procesul concepţiei (spermatozoizii purtători de anticorpi nu se fixează la *zona pellucida* şi nu o traversează).

Sperm penetration assay (SPA) – este o metoda de investigaţie care,aduce informaţii asupra funcţionalităţii spermatozoizilor. Acest test verifică capacitatea spermato-zoizilor de a produce reacţia acrozomală şi de a penetra membrana ovocitului. Reacţia se desfăşoară *in vitro*, folosind ovocite de hamster şi este considerată pozitivă în condiţiile obţinerii a cel puţin două penetrări per ovocit.

Principii terapeutice

Azoospermiile se clasifică în două grupe: excretorii şi secretorii.

Azoospermiile excretorii sunt induse de imposibilitatea emisiei spermatozoizilor şi explicate de procese obstructive la nivelul epididimului şi canalelor deferente (traumatisme, infecţii, distrofii, accidente chirurgicale).

Reprezintă cea 10% din cazuri şi se caracterizează prin:

- absenţa semnelor de hipogonadism;
- prezenţa dilataţiilor epididimare (carnitina absentă sau diminuată);
- FSH normal sau scăzut. Obstacolele de la nivelul epididimului pot fi tratate chirurgical prin anastomoze termino-terminale. În funcţie de sediul leziunii (cele mai bune rezultate le au leziunile distale), rata sarcinilor este de 25-35%.

Obstrucţiile deferentului pot fi congenitale (agenezii) sau apărute după vasectomii. Prima categorie este greu de tratat. În cazul vasectomiilor sau a ligaturilor accidentale în timpul tratamentului chirurgical al herniei sau varicocelului se practică vasovasostomia, care se poate realiza după două tehnici: în două straturi sau în plan total. Vasoepididimostomia este o intervenţie dificilă, indicată obstrucţiilor epididimare congenitale, postvasectomie sau postinfecţioase. Rezultatele sunt mai bune când obstrucţia este localizată distal de epididim. Rezultatele nu sunt remarcabile nici în anomaliile canalelor ejaculatoare sau ampulei deferenţiale.

Azoospermiile secretorii sunt rezultatul lipsei generării spermatozoizilor la nivelul gonadelor şi sunt considerate ca probleme de ordin endocrin ale infertilităţii.

Sunt descrise hipogonadisme hipergonadotrope şi hipogonadisme hipogonadotrope.

Hipogonadismele hipergonadotrope pot fi primitive sau secundare. Între cauzele acestei stări se înscriu: .

- sindromul Klinefelter;
- sindromul Del Castillo (sau al celulelor Sertoli izolate);
- criptorhidia, anorhidia.

Aceste situaţii sunt incurabile.

Alte cauze de hipogonadism hipergonadotrop:

- azoospermii iatrogene (induse de chimio- sau radioterapie): se pot redresa spontan sau pot fi definitive;
- orhite urliene;
- traumatisme testiculare;
- lezarea accidentală a arterei spermatice.

Hipogonadismele hipogonadotrope se caracte-rizează prin:

- aspect eunucoid, talie înaltă, hipoandrism;
- volum testicular redus, impotență, anejaculare;
- titrurile FSH, LH, T şi E_2 scăzute;
- răspunsului) de cea hipotalamică (răspuns pozitiv).

În etiologia acestor stări se înscriu:

- afecțiuni congenitale (sindrom Kallman-De Morsier, sindrom Babinski-Frolich);
- afecțiuni dobândite (craniofaringiom, sindrom de şea turcească goală, hemocromatoză etc.)

În general, tratamentul poate utiliza stimularea testiculară cu gonadostimuline (asocierea HCG/HMG), utilizate după diverse scheme terapeutice. Tratamentul începe cu gonadotrofina corionică umană: 2000 UI i.m. de 3 ori pe săptămână, timp de 6 luni, după care se adaugă gonadotrofină umană de menopauză: Perganol, ½ fiolă de 3 ori pe săptămână. Mai recent s-a introdus terapia ce releasing hormoni, administrați pulsatil, la 3 ore, de o pompă.

Lipsa ejaculării

Această patologie este întâlnită la pacienții cu afecțiuni medulare, neuropatie diabetică, scleroză multiplă, disecții ganglionare retroperitoneale sau afecțiuni psihice.

În aceste cazuri se vor aplica tratament medicamentos, electroejaculare prin sonda rectală, masaj vibrator extern, spermatocele din plastic (rezervoare din material sintetic ataşate la epididim). Tratamentul medical include: phenyl propralonid hydrochloric (75 mg de 2 ori pe zi), efedrin sulfat (25-50 mg de 4 ori pe zi), efedrin hydrochlorid (25 mg de 2 ori pe zi). Aceste substanțe alfaadrenergice stimulează ejacularea prin creşterea peristaltismuluivaselor deferente şi contracția colului vezical. Acest tratamant poate transforma un pacient cu anejaculare într-unul cu ejaculare retrogradă; în aceste cazuri sperma trebuie recuperată din vezică şi folosită pentru înseminare artificială. Dacă aceste droguri nu dau rezultate, după 2 săptămâni trebuie încercată stimularea vibratorie externă, aceasta ducând la o rată de succes de 60% - cantitatea de spermă obținută este nornală, dar calitatea este scăzută.

Electroejacularea este mai frecvent folosită, în special la pacienții cu afecțiuni medulare pentru că nu este necesară anestezia. S-a constatat ca spermatozoizii obţinuţi prin această metodă prezintă tulburări de motilitate. Procentul de sarcini obţinute a fost de 35% la cuplurile tratate prin această metodă.

Ejacularea retrogradă

Această condiţie trebuie suspectată la un bărbat cu absenţa ejaculării sau care ejaculează sub 1,3 ml. Este cauzată de afecţiuni ale ganglionilor simpatici lombari şi lezarea chirurgicală a colului vezical. Diagnosticul este confirmat de detectarea spermatozoizilor în urină după ejaculare.

Iniţial poate fi încercat un tratament medical, folosind aceleaşi droguri ca şi la lipsa ejaculării, iar dacă nu se obţin rezultate se trece la recoltarea spermei prin cateterism vezical după un tratament de alcalinizare a urinii (bicarbonat de sodiu 1,3 g de 4 ori pe zi) şi folosirea ei pentru inseminare artificială. Au fost obţinute sarcini la 44% din cuplurile la care s-a folosit această metodă.

Anomalii ale spermei

În ultimii ani s-a pus problema scăderii progresive a calităţii spermei şi a fertilităţii masculine, explicată prin creşterea toxicelor din mediul extern şi a estrogenilor din alimente.

Ejacularea în cantitate redusă (sub 1 ml) este implicată în infertilitate datorită distrugerii spermatozoizilor în mediul acid vaginal. Dacă se exclude ejacularea retrogradă sau obstrucţia unilaterală a ductului ejaculator, trebuie recurs la inseminare artificială intrauterină. Chiar un ejaculat în cantitate mare (peste 5 ml) poate fi implicat în infertilitate, cauza nefiind cunoscută. Ejaculatul normal este lichefiat în 20 de secunde de enzimele proteolitice secretate de veziculele seminale. Dacă acest fenomen nu se produce, sperma rămâne vâscoasă, iar fertilitatea suboptimală.

Oligoastenospermiile (OAS)

Sunt mult mai frecvente decât azoospermiile. Unele dintre ele au prognostic rezervat nu sunt curabile:

- numărul spermatozoizilor foarte redus;
- sindromul flagelului scurt;
- anomalii ale acrozomului (malformat sau absent);.
- anomalii ale capului spermatozoidului.

În urma unor traumatisme, infecţii, antecedente chirurgicale se pot observa aglutinări ale spermatozoizilor, OAS fiind considerate imunologice.

Testul Hühner este negativ iar diagnosticul este confirmat prin punerea în evidenţă a auto-anticorpilor antispermatozoizi în ser şi în spermă.

Tratamentul corticoid este eficient (mai ales în cazurile cu titruri de anticorpi scăzute). Utilizarea spermei optimizate (lavaj si centrifugare) permite inseminarea intrauterină înaltă sau o fecundare *in vitro.*

Varicocelul este implicat frecvent. Cel mai adesea de partea stângă, în ortostatism, se constată prezența unor dilatații de consistență moale.

Nu există un raport direct între importanța varicocelului și modificările spermogramei.

Prezența varicocelului determină o scădere progresivă a calității spermei, iar tratamentul său îmbunătățește rata ferti-lității. Nu este indicat tratamentul varicocelului subclinic. Tratamentul poate fi chirurgical standard, endoscopic sau radiologic. După tratamentul chirurgical, rata ameliorărilor variază între 30 și 90%, principalul beneficiu fiind mobilitatea spermatozoizilor. Ligatura și secționarea traiectelor varicoase ale cordonului spermatic (abordat în regiunea inguinală) se practică până la vârsta de 35 de ani. Recurenta apare la 5-10 % din pacienți, iar sarcina a apărut la 40% din cupluri după tratamentul varicocelului.

OAS explicate prin activitate gonadotropă neadecvată ar putea fi induse prin secreția neregulată a gonado-trofinelor sau prin pierderea potențialului lor biologic.

Au fost propuse diferite forme de tratament: Clomifen, Tamoxifen, HMG și HCG, secvențial, LHRH.

Alte cauze ale OAS și tratamentul lor:

- insuficiențe leydigiene primitive și parțiale (administrare de HMG);
- hiperprolactinemia (tratament specific);
- insuficiența tubulosertoliană primitivă (măsuri igieno-dietetice);
- infecții genitale cronice (antibiotice și reperme-abilizare chirurgicală);
- anomaliile meiozei, diagnosticate prin biopsie, sunt fără tratament.

Ameliorarea tehnicilor de fecundare *in vitro* a permis soluționarea terapeutică a unor forme de infertilitate masculină.

Tratamentul medical

- Terapia rebound cu Testosteron. Se administrează testosteron parenteral în cantități mari; acesta va inhiba secreția hipofizară de FSH și va reduce secreția endogenă de testosteron de 50 de ori. La oprirea administrării se obține în multe cazuri o creștere a spermatogenezei.
- Terapia cu releasing hormoni administrați pulsatil pentru oligospermia idiopatică.

- Gonadotrofina corionică umană (HCG) – 36% din pacienți au obținut creşterea numărului de spermatozoizi, iar 16% din partenere au rămas însărcinate.
- Clomifen citratul şi Tamoxifenul. Antiestrogenii sunt cei mai folosiți agenți terapeutici pentru oligospermia idiopatică. Ei cresc secreția hipotalamică, hipofizară şi testiculară. Majoritatea studiilor au indicat o rată a sarcinilor de 30% la cuplurile tratate.
- Testolactona – este un inhibitor al aromatazei ce previne conversia testosteronului în estradiol. Rezultatele sunt similare cu cele ale clomifenului.
- Mesterolone – este un androgen sintetic folosit în Europa în tratamentul infertilității masculine.

Forme de tratament utilizate în impotența masculină: corectarea tireopatiilor, diabetului, hiperprolactinemiilor, alcoolismului, administrarea de testosteron, injectarea de Epinefrină, Papaverină, PGE1 în corpii cavernoşi, utilizarea protezelor peniene (dispozitive semirigide intracorporeale).

7

MENOPAUZA
TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE

Dr. Liliana Strat

Definiție. Terminologie

Menopauza semnifică oprirea definitivă fiziologică a menstruaţiilor şi fertilităţii. Este o proces biologic natural, normal, ce survine în viața oricărei femei, deci nu trebuie privit ca o boală. La originea denumirii sunt cuvintele greceşti „meno" (lună) şi „pausis" (oprire) sensul fiind de „sfârşitul menstruaţiilor". Unele opinii consideră că menopauza s-a instalat după 1 an de la ultima menstruație, altele iau în consi-derare o perioadă de minimum 6 luni de amenoree.

Întreruperea menstruaţiilor corespunde unei deteriorări a funcției de reproducere prin dispariția foliculilor primordiali ovarieni şi prin modificarea secrețiilor steroidiene. În sens strict, menopauza este marcată de o dată, respectiv prima zi după finalul ultimei menstruaţii. În limbajul curent această definiție este frecvent înlocuită cu termenul de perimenopauză (climacteriu), o perioadă mai mare ce include toți anii de tranziție, deci atât premenopauza (menstruaţiile se mențin), cât şi postmenopauza (orice funcție ciclică este abolită).

Menopauza marchează aproximativ jumătatea vieții femeii şi semnalizează sfârşitul perioadei fertile. Instalarea menopauzei se face în intervalul 45-55 de ani, cel mai frecvent vârsta caracteristică fiind 51 de ani. Creşterea duratei medii de viaţă face ca perioada din viața femeii în care să se manifeste lipsa reproducerii să fie mai îndelungată.

Oprirea secreției hormonale ovariene este un fenomen ce interesează întreaga cascadă a funcției reproductive feminine, de la creier la piele, de aceea acest eveniment major, deşi fiziologic, are efecte aproape asupra tuturor aspectelor legate de corpul şi viaţa femeii.

Factori de risc

Unele tratamente chirurgicale sau medicamentoase, ca şi unele stări patologice pot conduce la instalarea menopauzei mai rapid decât normal. Histerectomia cu ovariectomie bilaterală induce brusc menopauza, fără faza perimenopauzală. Chimioterapia şi radioterapia (pentru leziuni maligne) determină supresia funcţiei ovariene în cursul tratamentului sau într-un interval maxim de trei luni. Disfuncţia ovariană prematură (de cauze genetice şi autoimune sau asociată patologiei tiroidiene, diabetului zaharat) poate conduce la instalarea precoce a menopauzei (înainte de 40 ani).

Etiologie

Menopauza începe natural când producţia ovariană de estrogeni şi progesteron (hormonii ce guvernează menstruaţia) se reduce. Procesul intră în funcţie la sfârşitul decadei a treia - începutul decadei a patra de viaţă a femeii, interval în care din ce în ce mai puţini foliculi se maturează în ovare în fiecare lună iar ovulaţia devine mai puţin predictibilă, creşterea progesteronului postovulator diminuă, în consecinţă fertilitatea intră în declin. Aceste modificări sunt mai pronunţate după vârsta de 40 de ani şi survin ca o schimbare a tabloului menstrual (menstruaţiile pot deveni mai lungi sau mai scurte, cu flux sporit sau mai redus, mai frecvente sau mai rare). În general aceste modificări se instalează gradat, puţine fiind cazurile cu menstruaţii lunare până la instalarea menopauzei. După un număr de ani de funcţionare ovariană anormală, secreţia de estrogeni şi progesteron sistează aproape complet, în timp ce nivelele de testosteron, în scădere încă din adolescenţă, nu se reduc mai accelerat după menopauză, stroma ovarelor şi suprarenala secretând cantităţi substanţiale din acest hormon. În urma acestor modificări funcţia reproductivă încetează.

Deoarece acest proces se desfăşoară pe parcursul mai multor ani, menopauza este împărţită în două perioade:

- perimenopauza, în care există simptome şi semne dar menstruaţiile sunt încă prezente, nivelele hormonale înre-gistrează fluctuaţii mari, imprevizibile, interval ce poate dura 5 ani sau mai mult;
- postmenopauza, ce începe odată ce au trecut minim 6 luni de la ultima menstruaţie, caracteristic fiind că ovarele produc puţini estrogeni şi deloc progesteron şi nu mai eliberează ovule, perioadă îninsă în toţi anii ce urmează.

Fiziologie

În premenopauză se observă o scurtare progresivă a ciclurilor (18-21 zile) prin limitarea fazei foliculare (ulterior scad durata şi activitatea corpului progestativ).

Diminuarea numărului foliculilor determină, printre altele, scăderea concentrațiilor de inhibină (sintetizată de celulele granuloasei). Aceasta are ca efect creșterea titrurilor de FSH (LH rămâne normal), creștere ce are drept urmări:

- accelerarea maturației foliculilor restanți, cu scurtarea fazei foliculare;
- creșterea concentrațiilor de E2 circulant.

Dezechilibrul dintre estrogeni și progesteron se accentuează progresiv. Ovulațiile devin din ce în ce mai rare. Ciclurile sunt neregulate, frecvent anovulatorii, corpul pro-gestativ, când se formează, este inadecvat. Secreția hipofizară crește pentru ambele gonadotrofine.

Termenul *climacteriu* este dat unei perioade mai mari reprezentând declinul funcției ovariene cu debutul anterior și evoluție după întreruperea menstruațiilor.

Odată menopauza instalată, carența de inhibină este completă, cantitățile de FSH și LH sunt și mai mari. Concomitent, se observă și creșterea GnRH endogen. Este o ripostă hipotalamo-hipofizară față de deteriorarea periferică: diminuarea numerică foliculară, scăderea E2, absența inhibinei.

În perioada de activitate genitală, ovarul secretă 90% E2 și mult mai puțină estronă (E1). Principalul androgen secretat de ovar este Δ4 androstendionul care este convertit, în periferie, în testosteron și E1. În postmenopauză, ovarul nu secretă estrogeni, dar își menține o secreție androgenică. Din acest motiv, E1 devine cantitativ superioară E2 (conversie periferică a androgenilor de origine suprarenală și ovariană).

Diagnostic

Simptomatologia este caracteristică, majoritatea femeilor o poate recunoaște.

Premenopauza este de obicei marcată de tulburări ale ciclicității menstruale sub forme diferite: menstruații cu durată anormală, hipomenoree sau menoragii, metroragii premen-struale, scurtarea intervalelor între menstruații, spaniomenoree (cicluri anormal de lungi) urmată de menstruații normale sau hipermenoree. Fiind vorba de sângerări uterine anormale, uneori este necesară investigarea histologică a endometrului.

Tulburările menstruale se pot însoți de: migrene, insomnie, fatigabilitate, simptome vasomotorii (valuri de căldură, palpitații), acroparestezii, creșteri în greutate.

Menopauza confirmată se caracterizează prin:

- absența menstruațiilor;
- uneori mici pierderi sanguinolente;
- valuri de căldură (55% din cazuri), creșteri în greutate (60%), oboseală (40%), stări depresive (30%), insomnii (30%), vertije, instabilitate

emoţională, iritabilitate, anxietate, tulburări de memorie, oboseală, cefalee;

- după o perioadă mai mare de insuficienţă estrogenică se pot manifesta pruritul vulvar, dispareunia, disuria, polakiuria, incontinenţa urinară;
- semne legate de complicaţiile menopauzei (osteoporoză, HTA, patologie cardiacă, atrofie vaginală, boala Alzheimer etc).

Simptomele caracteristice menopauzei sunt prezente la 70-80% din femei. Severitatea manifestărilor este imprevizibilă şi diferă individual. Aproximativ două treimi din populaţia feminină prezintă simptome fruste sau de intensitate medie, restul resimt puternic şi pe durată mare de timp efectele menopauzei.

Examenul clinic trebuie să fie minuţios pentru că ne aflăm în faţa unor cazuri a căror vârstă reprezintă un factor de risc pentru cancer.

Examenul pelvin va fi, obligatoriu, completat cu cel senologic, hepatic, renal, cardiac. Examenele complementare nu au importanţă pentru că diagnosticul clinic se impune. Menopauza poate fi afirmată când E2 este inferior valorii de 150 pmol/litru iar FSH depăşeşte 30 UI/litru. Este utilă şi determinarea TRH seric deoarece hipotiroidismul poate determina simptome asemănătoare.

Diagnostic diferenţial

- sarcina (în premenopauză) deşi puţin probabilă, trebuie exclusă prin examen clinic, dozări ale HCG, ecografie;
- metroragia cu etiologie diversă (cauza trebuie stabilită obligatoriu; biopsia endometrului face parte din investigaţii).

Complicaţii

Valurile de căldură. Cauza pare să fie carenţa estrogenică secundară, la nivelul structurilor centrale. Acest deficit poate induce creşteri ale dopaminei şi eliberare de PG cu acţiune vasomotorie. Reacţiile periferice reprezintă mecanisme compensatorii activate în momentul în care instabilitatea de la nivelul centrului hipotalamic al termoreglării, produsă de scăderea estrogenilor, induce scăderea temperaturii. Aceste mecanisme compensatorii sunt reprezentate de vasodilataţie şi pierdere de căldură periferică.

Manifestarea acestui simptom este mai ales nocturnă, tulburarea vasomotorie propagându-se de la torace spre cap, însoţită de transpiraţii şi frilozităţi. Cazurile cu valuri de căldură prezintă şi tulburări vegetative: acroparestezii, iritabilitate, anxietate, cefalee, stări depresive, tulburări dispeptice.

Tratamentul constă în aplicarea percutanată de estrogeni, o dată la două zile în asociere cu un progestativ. În cazurile în care există contraindicații în administrarea estrogenilor (colestază hepatică, fibromatoză, hiperplazii mamare sau endometriale, tromboembolism) se indică sedative.

Atrofia uro-genitală

Involuția troficității (vulvă, vagin, uretră, vezică) este explicată de aceeași carență estrogenică. Aceste modificări induc simptome supărătoare: prurit, disurie, dureri. Tratamentul constă în aplicarea locală sau percutanată de estrogeni.

Metroragia (postmenopauză)

Este un simptom foarte important (până la proba contrarie, sinonim cu cancerul) care necesită un complex de investigații în special în cazurile cu risc: obezitate, diabet, HTA, antecedente familiale de cancer endometrial. În aceste cazuri, următoarele investigații sunt obligatorii:

- frotiuri cervico-vaginale și din aspirat sau lavaj endometrial;
- HSG, histeroscopie;
- biopsie de endometru.

Osteoporoza (pierderea calciului și fibrelor proteice osoase).

Este, probabil, cea mai serioasă complicație de lungă durată. Se întâlnește în 30-40% din cazuri și este explicată de carența estrogenică (estrogenii cresc absorbția calciului și secreția de calcitonină). În primii ani după instalarea meno-pauzei densitatea osoasă poate scădea rapid, crescând riscul apariției osteoporozei. Se manifestă prin dureri și poate favoriza tasările vertebrale sau fracturile (cel mai frecvent de șold, pumn, coloană vertebrală).

Acest proces poate fi favorizat de o serie de factori: rasa, menopauza precoce, istoricul familial, fumatul, sedentarismul, dieta (deficit de calciu sau vitamina D, excese de cafea sau alcool), diabetul, hipertiroidia. De aceea sunt reco-mandate exercițiile fizice, suplimentarea calciului (1.500 mg/zi), eliminarea fumatului, consumul moderat de cafea și alcool.

Cel mai important mod de a preveni osteoporoza este terapia estrogenică de substituție (TES), instituită imediat după instalarea menopauzei, mai ales în cazurile cu un risc evident.

În cazurile în care administrarea estrogenilor este contraindicată și osteoporoza manifestă poate fi recomandată calcitonina (cu scopul creșterii masei osoase).

Bolile cardio-vasculare, ateroscleroza şi modificările metabolice

Complicaţiile cardiace (coronaropatia) devin din ce în ce mai frecvente după vârsta de 50 de ani. Creşterile colesterolului şi trigliceridelor sunt caracteristice menopauzei.

Lipidele sunt insolubile în apă şi circulă sub forma unor complexe macromoleculare. Suprafaţa acestor complexe este acoperită de apoproteine, fosfolipide şi colesterol neesterificat. Partea centrală conţine trigliceride şi colesterol esterificat. Densitatea particulelor lipoproteice variază în funcţie de proporţia diferitelor componente.

Apariţia aterosclerozei este în relaţie cu creşterea LDL (lipoproteine cu densitate scăzută) şi colesterolului total şi scăderea HDL (lipoproteine cu densitate mare). Estrogenii produc scăderea LDL şi creşterea HDL. Rolul protector al HDL este legat de capacitatea de a extrage colesterolul liber celular transportându-l spre sedii de metabolizare (ficat).

Tratamentul estrogenic de substituţie are un efect protector faţă de bolile cardio-vasculare, efect explicat de influenţarea profilului lipidic.

Administrarea estrogenilor (în menopauză) produce o discretă creştere a colesterolului şi o evidentă creştere a trigliceridelor. Estrogenii sunt şi o sursă de hipercoagulabilitate (scăderea antitrombinei) şi hiperinsulinism. Tratamentele cu estrogeni de sinteză trebuie să fie recomandate cu prudenţă persoanelor cu antecedente trombo-embolice sau diabetice. Estrogenii naturali nu induc efecte metabolice.

Modificările cutanate

În postmenopauză, pielea este mai fină, îşi pierde elasticitatea, se plisează. Părul are tendinţa să se rărească şi să cadă. Pot apărea semne de hiperandrogenie şi pigmentare specifică.

Tratament

Premenopauza

Pentru corectarea deficitului de progesteron se prescriu progestative în intervalul 16-25 al ciclului. În cazul în care se solicită contracepţia se pot recomanda *Orgametril*, *Lutome-trodiol*, *Surgestone* 2 comprimate/zi, în intervalul 5-25. Tratamentul progestativ se continuă atât timp cât apar hemoragii de privaţie (semn că există estrogeni endogeni).

Menopauza confirmată

Menopauza în sine nu necesită tratament. Tratamentul se adresează simptomelor şi poate fi pus în practică în scopul prevenirii complicaţiilor şi a unor forme de patologie cronică pentru care menopauza este un factor de risc.

Poate fi adoptată una din următoarele atitudini:

- abţinerea de la orice terapie atât timp cât nu există tulburări;
- indicarea unui tratament estroprogestativ substitutiv cu scopul evitării complicaţiilor induse de deficitul estrogenic.

Terapia hormonală de substituție înseamnă admi-nistrarea unuia sau mai mulţi estrogeni, de obicei în asociere cu progesteron (uneori şi cu testosteron), nu numai pentru a compensa parţial lipsa secreţiei endogene, dar şi pentru a menţine în organism nivele superioare celor existente în mod natural în perimenopauză. Există mai multe tipuri de tratamente hormonale, cu variate efecte adverse. Terapia hormonală de substituție este de departe cea mai eficientă opţiune pentru valurile de căldură şi este eficientă în prevenirea osteoporozei. Această terapie poate fi considerată utilă pentru toate femeile cu deficit estrogenic. Totuşi, trebuie avut în vedere că toate formele de tratament hormonal au riscuri asociate. Iniţial, trebuie făcută o evaluare corectă a fiecărui caz şi o informare privind eventualele efecte secundare şi riscurile asociate, stabilind în mod realist balanța beneficiu-risc.

Principalele contraindicaţii ale terapiei hormonale de substituţie sunt:

- fenomenele tromboembolice;
- insuficienţa hepatică cronică;
- sângerările uterine (anormale) fără investigaţie histologică;
- în cazurile cu istoric de tumori estrogen-dependente (endometru, glandă mamară), utilizarea este controversată.

În cazurile cu sângerări anormale în premenopauză şi la cele în care se recomandă terapia hormonală de substituție (fără progestative) va fi practicată, iniţial, biopsia endometrului (ulterior, anual).

Pot fi utilizate 2 tipuri de estrogeni: naturali (preferaţi) sau sintetici. Monoterapia estrogenică de substituție poate fi administrată ciclic (intervale fără tratament) sau continuu (variantă recomandabilă în special femeilor fără uter). Căile de administrare: oral, injectabil, implant subcutanat, transdermic, aplicare vaginală. Pentru terapia hormonală de substituţie sunt disponibile diferite molecule de estrogen, naturale sau create prin tehnologia modernă.

Estrogenii ecvini conjugaţi sunt preparate naturale obţinute din urina de cal, ce conţin molecule de estrogeni conjugate. Mult timp a fost folosit preparatul Premarin, alături de Provera şi Prempro ce conţin şi progestativ, însă toate s-au dovedit a fi însoţite de efecte secundare foarte serioase (creşterea riscului pentru cancer mamar, boli de inimă, accidente vasculare cerebrale, boala Alzeiheimer, tromboze) şi au intrat în declin.

Estrogenii naturali utilizaţi în prezent sunt de fapt preparate obţinute artificial identice din punct de vedere chimic cu estrogenii biosintetizaţi în corpul uman. Prin tehnologia modernă E2 (cel mai puternic estrogen uman) poate fi obţinut artificial, de înaltă calitate şi puritate. Practic, preparatele actuale de E2 conţin un estrogen identic cu cel natural dar sintetizat în laborator. Estrogenii de sinteză produc modificări metabolice şi tulburări de coagulare ca şi cei naturali; tehnologia actuală furnizează o gamă largă de estrogeni de sinteză foarte apropiaţi de cei naturali. Estrogenii sintetici (în sensul strict) sunt compuşi chimici care nu apar în natură dar pot fi obţinuţi artificial.

E2, prin efectele sale puternice, ar părea cel mai potrivit pentru terapia hormonală de substituţie, numai că forma sa cristalizată nu este absorbită la nivel intestinal (deci nu este eficient administrat pe cale orală), în plus are efecte colaterale multiple şi nedorite (de exemplu activarea unor enzime hepatice). Estracel este o formă de precursor al E2 care are efecte secundare ceva mai reduse decât estrogenii ecvini.

E1 (estrona), E1-S (sulfatul de estronă) şi E3 (estriolul) sunt biologic mai puţin active decât E2 (estradiolul) şi sunt utilizate frecvent în forme modificate (modificare ce previne cel puţin prima inactivare ce apare, în cazul administrării orale, la nivel intestinal). Au tropism vaginal (susţin troficitatea vaginală fără a induce tulburări generale). E3 în mod special este folosit pentru tratamentul simptomelor locale, datorită faptului că activitatea sa biologică este prea redusă pentru a fi implicată în inducerea unor modificări degenerative.

Estrogenii naturali (E2 17β), administraţi percutan (Climara) sau vaginal, nu induc tulburări metabolice dar sunt marcaţi de efectele mitotice, fapt ce face obligatorie asocierea progestativelor (10 zile pe lună, de preferat progesteron natural sau derivaţii săi lipsiţi de efecte hiperlipidice şi hiperinsulinice).

Tratamentul trebuie început în primii 3 ani de la dispariţia menstruaţiilor şi continuat cel puţin 10 ani. Se utilizează un estrogen natural, administrat per cutan sau vaginal (*Estrogel*, *Estraderm*) la care se asociază un progestativ cel puţin 10 zile pe lună (pentru a evita riscul cancerelor de sân sau endometru şi efectele secundare metabolice lipidice şi glucidice). Dozele de progesteron trebuie să fie minime, atât cât să prevină hiperplazia endometrială (precauţie necesară datorită efectului advers cardio-vascular).

Progestativele de sinteză sunt substanţe derivate din progesteron sau nortestosteron (medroxiprogesteron acetat, clormadinon acetat, ciproteron acetat). Progesteronul natural nu se utilizează pentru că are unele dezavantaje. Exemplu de prescripţie: *Estrogel*, aplicare cutanată, 3 săptămâni, zilnic sau *Estraderm*, aplicare cutanată la interval de 4 zile, în asociere cu *Utrogestan*, 2 cp/zi ultimele 10 zile.

În absența riscurilor, se poate administra valerianat de estradiol (*Progynova*), 1 comprimat/zi, *per os*, 20 zile/lună, asociat unui progestativ în ultimele 10 zile.

Posologia poate fi adaptată: dacă bufeurile de căldură persistă se crește doza de estrogeni; dacă apar mastodinii sau menstruații abundente, se crește doza de progesteron.

Contraindicațiile tratamentului substitutiv:

- risc crescut de cancer (antecedente familiale sau/și personale de cancer de sân, ovar, endometru);
- risc crescut pentru tulburările metabolice sau de coagulare.

Tratamentul complicațiilor

Valurile de căldură se tratează cu asocierea estrogen percutanat - progesteron, sub supraveghere periodică obligatorie (examene anuale). Preparatele trebuie să conțină doza cea mai mică de estrogen adaptată fiecărui caz. În caz de contraindicații ale estrogenilor, se administrează antidepresive în doze mici, sedative, antidopaminergice.

Modificările trofice vaginale se tratează cu estrogeni cu tropism vaginal (*Colpormon*, 3 comprimate/zi, 20 zile/lună, *Synapause*, 1-2 comprimate/zi, 21 zile/lună, *Colpotrophine*, 1 comprimat vaginal sau cremă, aplicare zilnică). După excluderea etiologiei neoplazice, sângerările se tratează cu asocierea estroprogestativă, păstrând aceleași precauții.

Pe lângă utilizarea estradiolului percutan, prevenirea osteoporozei beneficiază de: aport calcic suficient (1,5-2g/zi), vitamină D3 (800UI/zi), activitate fizică ritmică, preparate de calciu și fosfor, doze mici și discontinui de calcitonină. *Climen* este un preparat bifazic (combinație estro-progestativă) foarte eficient în tratarea simptomelor menopauzei.

Indicațiile sunt următoarele:

- prevenirea osteoporozei;
- menopauza indusă prin ovariectomie;
- stări depresive;
- tulburări trofice urogenitale.

Administrarea (orală) începe din ziua a 5-a și durează 21 de zile. Urmează un interval liber (7 zile) în care se manifestă o sângerare de privațiune.

Prevenirea și tratamentul osteoporozei postmeno-pauzale pot fi realizate cu ajutorul preparatului *Evista* (raloxi-fene hydrochloride) care este un modulator selectiv al ER ce poate reduce cu 55% riscul fracturilor. De asemenea, prin scăderea colesterolului, poate avea un efect protector față de riscul afecțiunilor cardiovasculare. Acest medicament nu crește riscul cancerelor mamar și endometrial. Nu se adminstrează în cazurile cu istoric sau fenomene de tromboembolism.

Alături de estrogeni şi modulatori selectivi ai recep-torilor pentru estrogeni, osteoporoza beneficiază şi de alte tratamente: preparate non-hormonale (bisfosfonați) ce reduc pierderea osoasă şi riscul asociat administrării de estrogeni.

Tegumentele vor fi protejate, în timpul zilei, cu creme grase iar noaptea cu creme hidratante. Stoparea căderii părului se face prin administrare de vitamine B, H, o fiolă din fiecare *i.m.*, de 3 ori pe săptămână, 6 săptămâni. Pentru întreținere se administrează acizi aminați, *per os*, se evită executarea permanentelor şi vopsirii părului. În caz de seboree importantă, se poate aplica, zilnic, o loțiune cu progesteron pe pielea capului.

Înafară de mijloacele medicamentoase, simptomele menopauzei pot fi influențate și ameliorate prin metode simple igieno-dietetice. Femeile trebuie sfătuite să identifice și să evite cauzele care declanşează valurile de căldură (lichidele fierbinți, alimentele iuți, alcoolul, băile fierbinți, camerele supra-încălzite), să practice zilnic exerciţii fizice de intensitate medie, să evite cafeina, să renunțe la fumat, să rămână active sexual. Pentru reducerea disconfortului vaginali se pot utiliza lubrifianți (Astroglide, Replens, Vagisil). Alimentația trebuie să fie adaptată, mai redusă cu 200-400 calorii, cu aport sporit de fructe, legume, cereale integrale și sărac în grăsimi naturale, ulei şi zahăr, cu suplimente de calciu şi vitamina D. Tehnicile de relaxare, medicina alternativă și complementară (în special acupunctura) pot fi utile.

Atât în premenopauză, cât şi după instalarea meno-pauzei, consultul medical este important pentru a preveni problemele de sănătate ce pot apărea în legătură cu menopauza şi cu înaintarea în vârstă în general. Prezentarea la medic poate fi utilă pentru indicații terapeutice sau pentru excluderea eventualității sarcinii şi este obligatorie în cazurile cu sângerări vaginale postmenopauză.

8

CANCERUL COLULUI UTERIN

Prof. Dr. Mihai Pricop

Cancerul de col se situează pe locul 2 între cancerele femeii.

Screening-ul citologic poate reduce cu 70% frecvența acestei boli.

În țările în curs de dezvoltare acest control nu este disponibil în mod organizat. În vestul Europei, frecvența utilizării variază de la 27% (Spania) la 93% (Finlanda). Programele de *screening* citologic rămân principalul mijloc de prevenire şi trebuie dezvoltate în zonele unde nu funcționează (date emise de ESGO).

Din anii '80 s-au înregistrat progrese în argumentarea implicării virusului papilomatozei (HPV) în cancerul colului. Tipurile 16 şi 18 sunt detectate în mai mult de 70% din cazuri. Au fost produse vaccinuri împotriva tipurilor 6, 11, 16, 18. Primele vaccinări s-au făcut în 2006 (SUA, Canada, Australia şi unele țări europene).

Cancerul colului este o afecțiune ce poate fi uşor prevenită. Detectată în stadii precoce beneficiază de rate mari de curabilitate.

În 1927, Aurel Babeş şi Constantin Daniel au prezentat la *Societatea de Ginecologie din Bucureşti* lucrarea «Diagnosticul cancerului colului uterin prin frotiuri» semnalând pentru prima dată prezența celulelor canceroase în prelevatul cervico-vaginal.

În 1898, Ernst Wertheim (ginecolog vienez) a efectuat prima histerectomie radicală. Operația a fost practicată în România de Thoma Ionescu. În 1940, americanul J.V. Meigs a impus această operație ca tratament primar în cancerul cervical asociind şi limfadenectomia pelvină bilaterală

Epiteliile cervicale: noțiuni privind structura şi biologia

Colul uterin este constituit din două regiuni distincte, exo- şi endocolul, unite prin porțiunea scvamocolumnară, nivel la care se observă frecvent metaplazia scvamoasă.

Epiteliul ce tapetează **exocolul** este multistratificat şi pavimentos, dispus în trei zone: bazală (profundă), intermediară şi superficială.

Zona bazală este compusă din celule prismatice care participă la fenomenele metabolice responsabile de reînnoirea continuă a straturilor supraiacente.

Membrana bazală este neîntreruptă şi separă celulele bazale de stromă. Există unele spaţii de formă neregulată între feţele laterale ale celulelor bazale, spaţii cu aspect lacunar la nivelul cărora pot migra limfocite sau macrofage.

Zona intermediară (malpighiană) este constituită din celule poliedrice, legate prin numeroşi desmosomi, dispuşi perpendicular pe citoplasmă, prin aceasta divizând spaţiile intercelulare în mici compartimente.

Zona superficială conţine elemente aplatizate, cu citoplasma traversată de microfilamente ce conţin granule de glicogen. Această zonă este afectată de un proces de necrobioză care conduce la descuamare.

Epiteliul endocervical conţine două tipuri celulare predominante: ciliate şi neciliate, cubice sau cilindrice, dispuse perpendicular pe canalul cervical.

Principalele caracteristici ultrastructurale ale celulelor neciliate indică o activitate secretorie apocrină şi/sau microapocrină.

Celulele ciliate nu au activitate secretorie. Cilii sunt proiectaţi în canalul cervical şi conţin un ax central ce participă la mobilitatea lor.

La nivelul endocolului există şi **celule subcilindrice de rezervă,** celule bazale puţin diferenţiate, destinate înlocuirii celulelor secretorii.

Epiteliul superficial al mucoasei canalului endocervical se dispune în repliuri (glande tubulare ramificate).

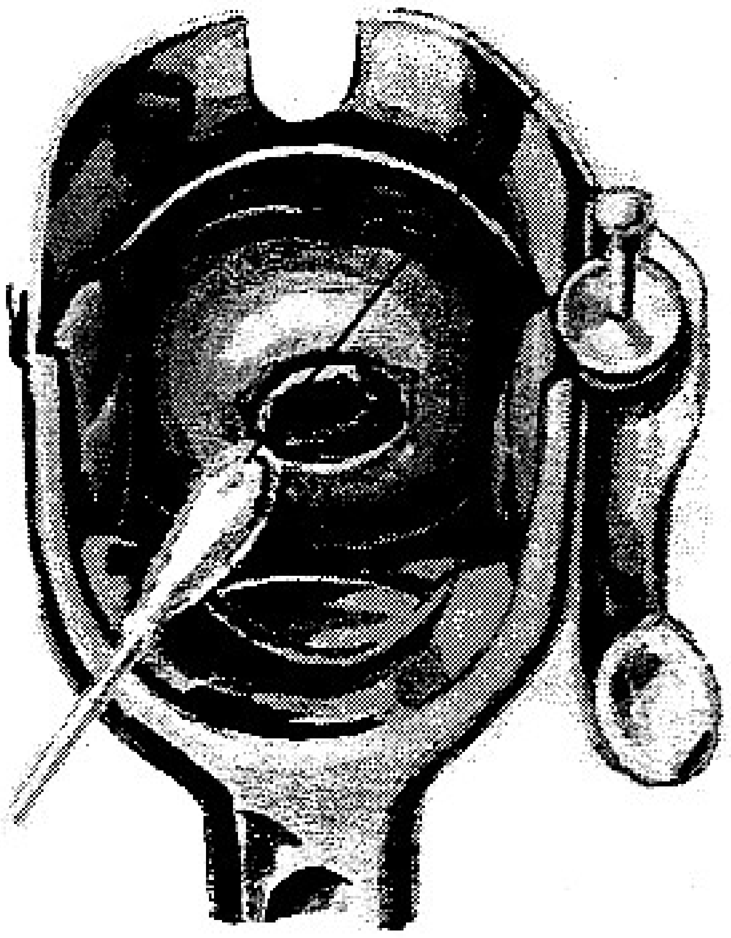
Mucoasa endocervicală cranială se continuă cu endometrul, joncţiune histologică greu de trasat. În porţiunea caudală, delimitarea de epiteliul pavimentos original este mai precisă **(joncţiunea pavimento- cilindrică).**

Sub influenţa hormonală, epiteliul exocolului este remodelat prin proliferare, maturaţie şi descuamare, fiind complet înlocuit la 4-5 zile.

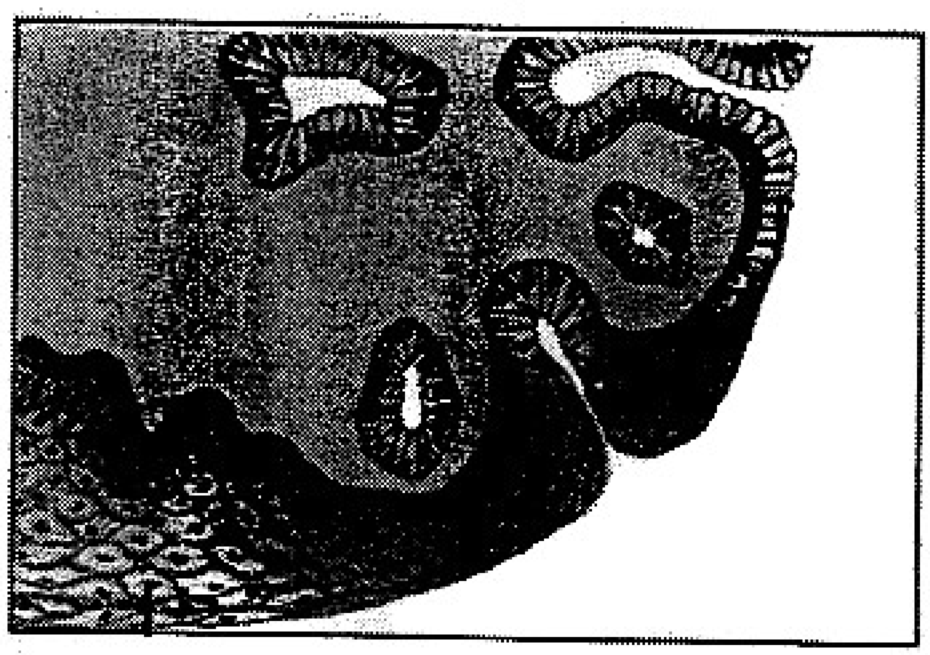
Joncţiunea între epiteliul endocervical (cilindric) şi cel exocervical (pavimentos) are o **localizare variabilă.** Ea se poate afla la nivelul orificiului extern, pe exocol, uneori extinsă la nivelul vaginului sau în interiorul canalului cervical. După naştere, la multe femei, mucoasa endocervicală (hiperplaziată) se află pe exocol, formând ectopiile. La nivelul epiteliului cilindric ectopic se dezvoltă o metaplazie pavimentoasă în urma căreia epiteliul simplu columnar endocervical este înlocuit de un epiteliu uniform, scvamos imatur care se poate transforma în unul matur, stratificat, aria interesată fiind ZT (zona de transformare).

În sine, **metaplazia** este un fenomen normal, manifest la toate femeile în viaţa reproductivă dar, la un moment evolutiv, factori extrinseci sau intrinseci, pot devia acest proces fiziologic spre neoplazie.

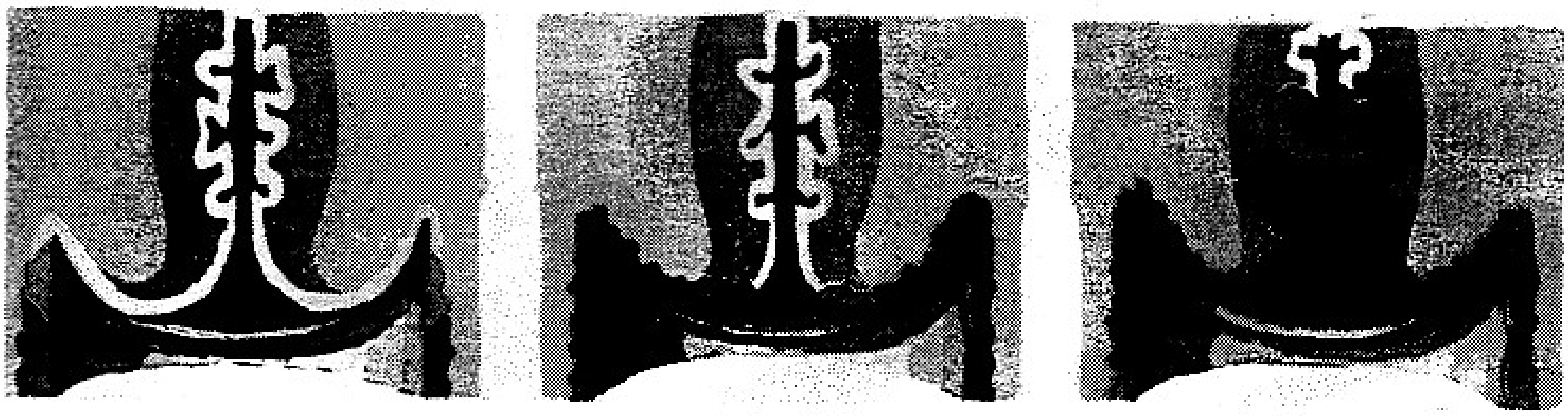
Zona de joncțiune deține un rol capital în patogenia neoplaziilor cervicale.

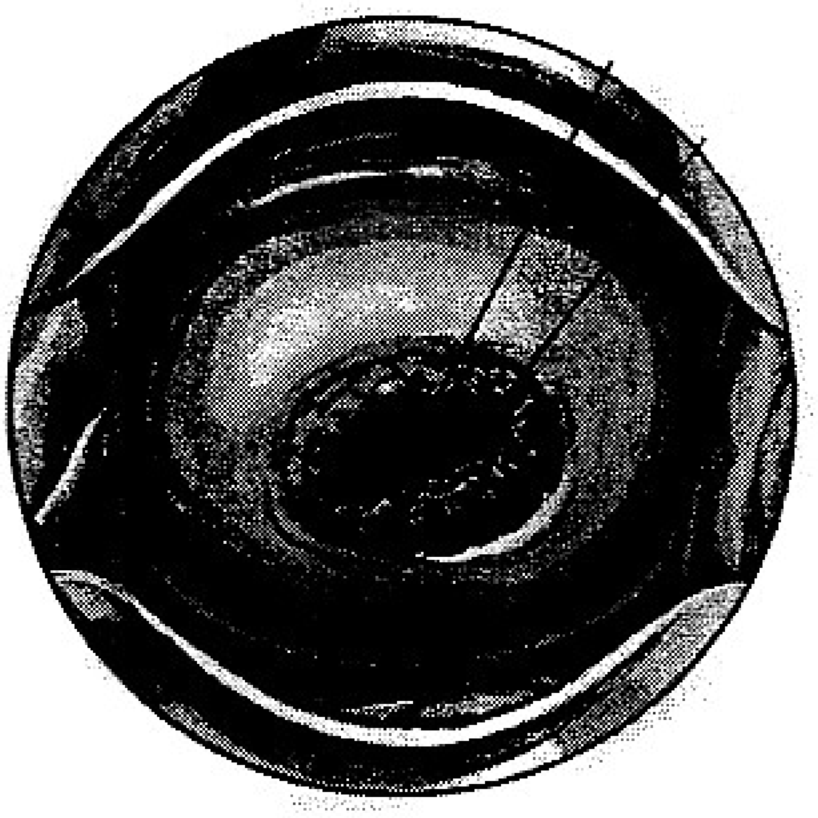


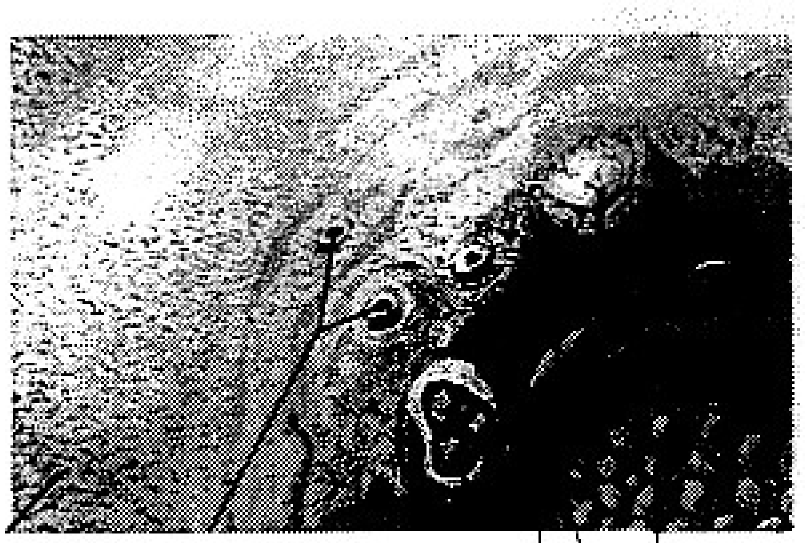
Colposcopia



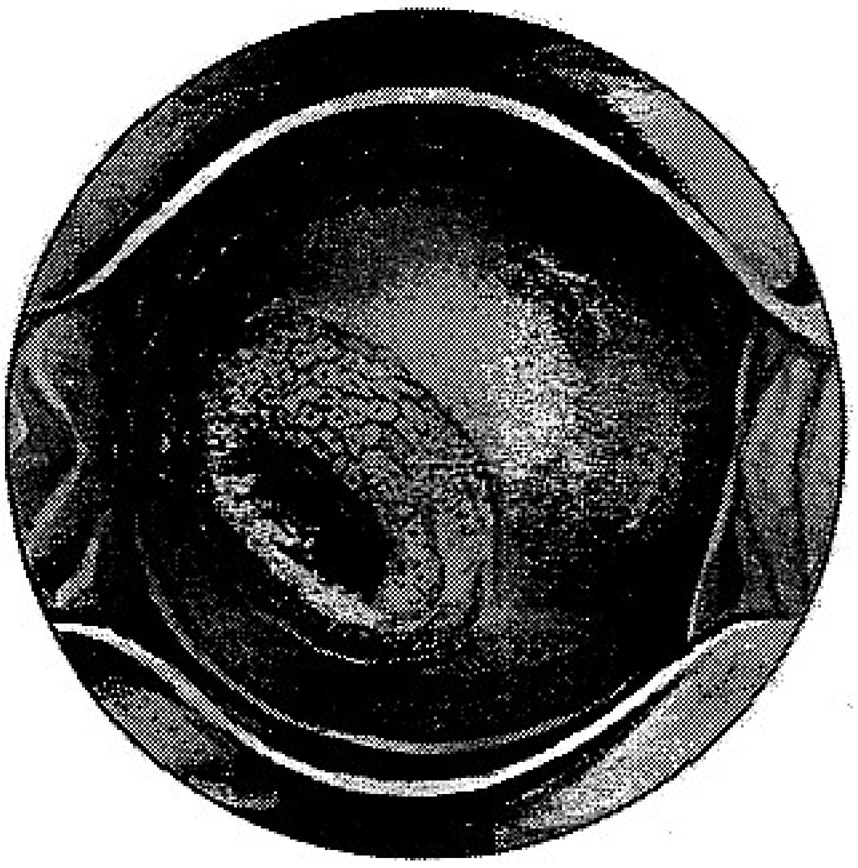
Zona de transformare



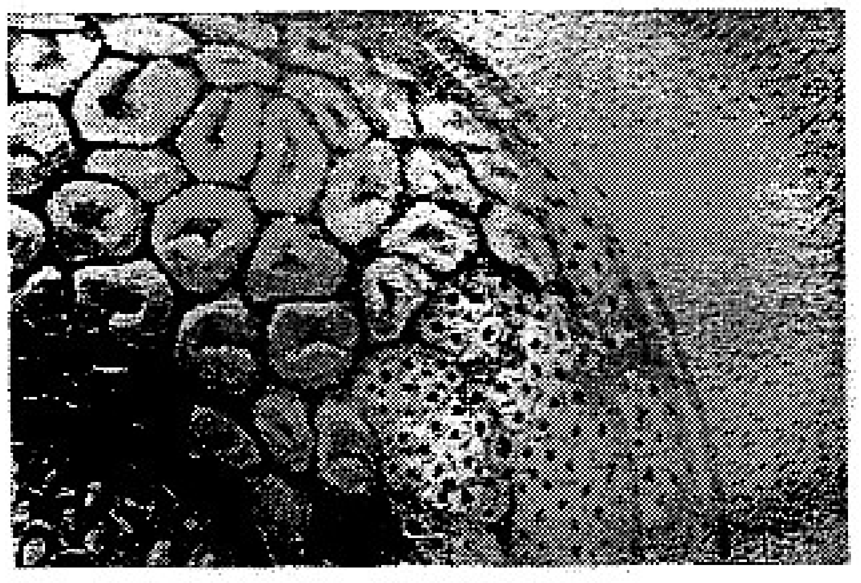



Epiteliul columnar
Orificiul extern
Chist Naboth

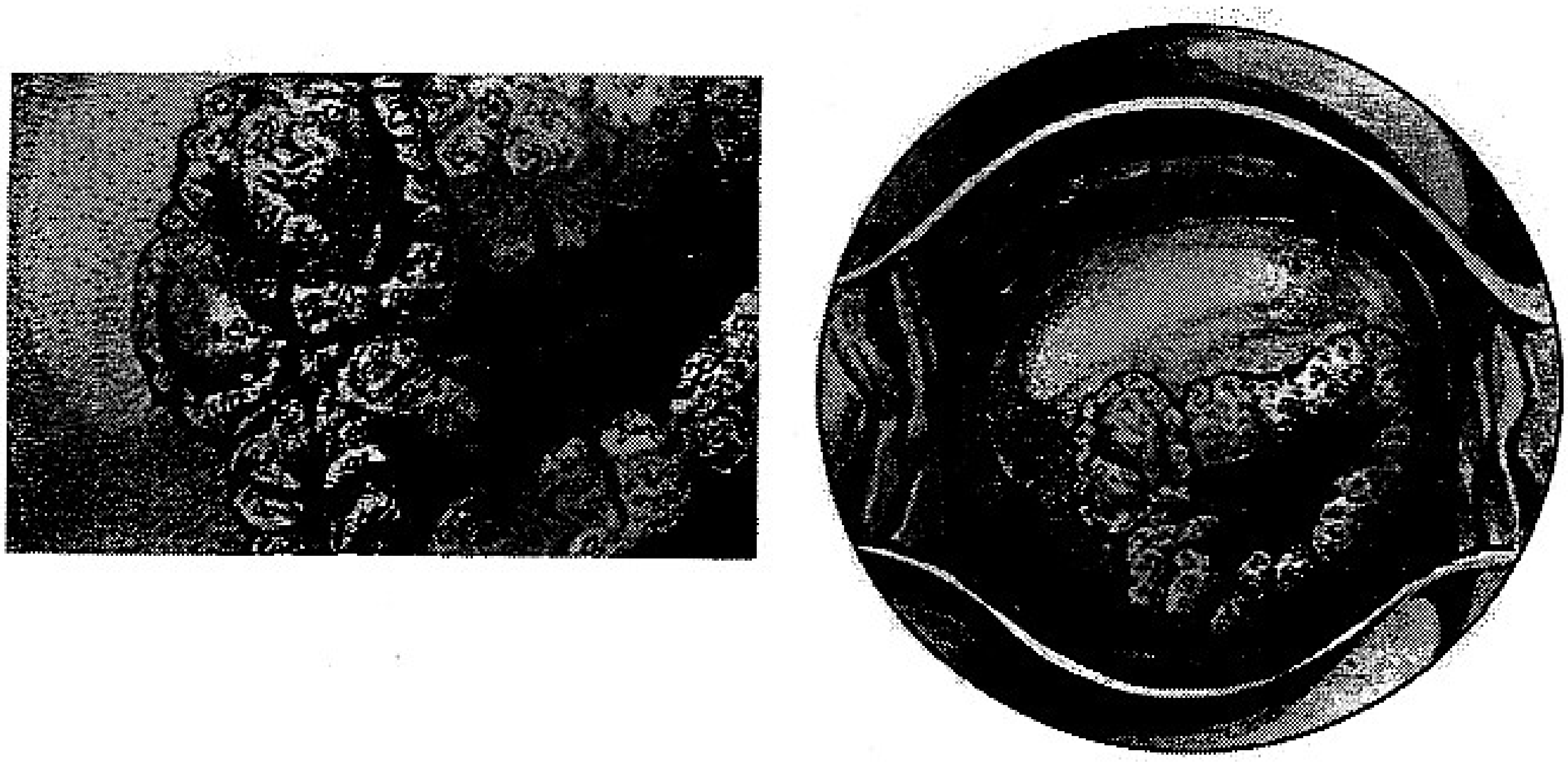
Zona de transformare



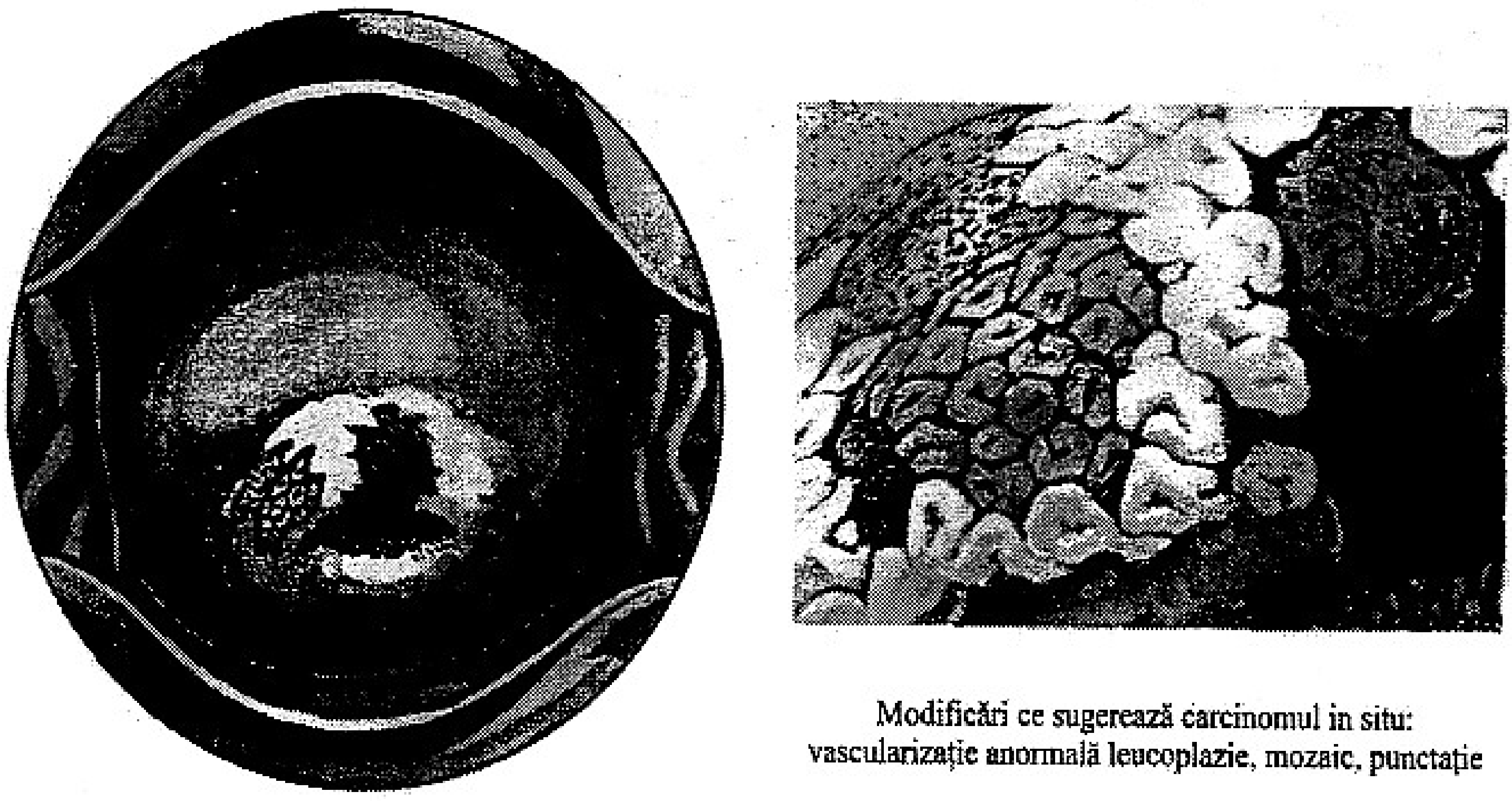
Modificări colposcopice anormale



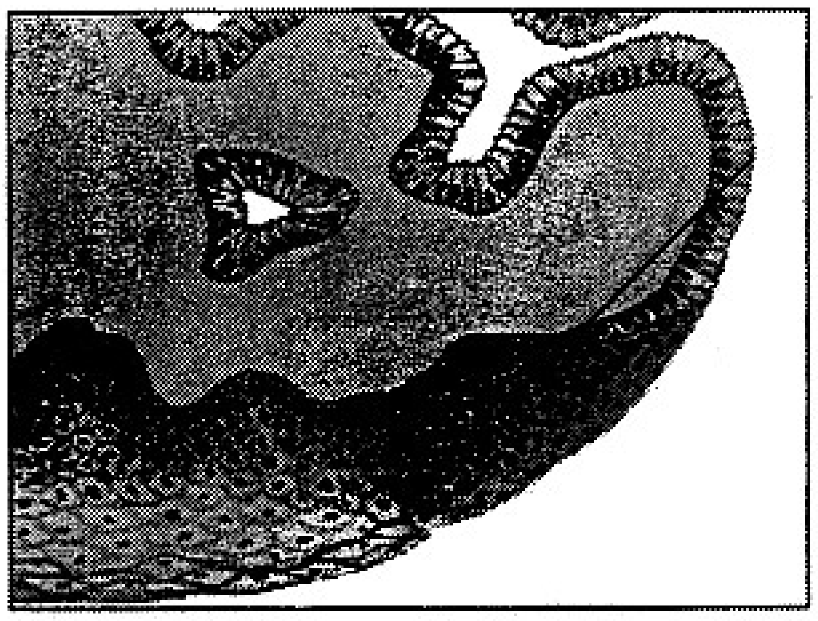
Mozaic şi punctaţie
la nivelul zonei de transformare



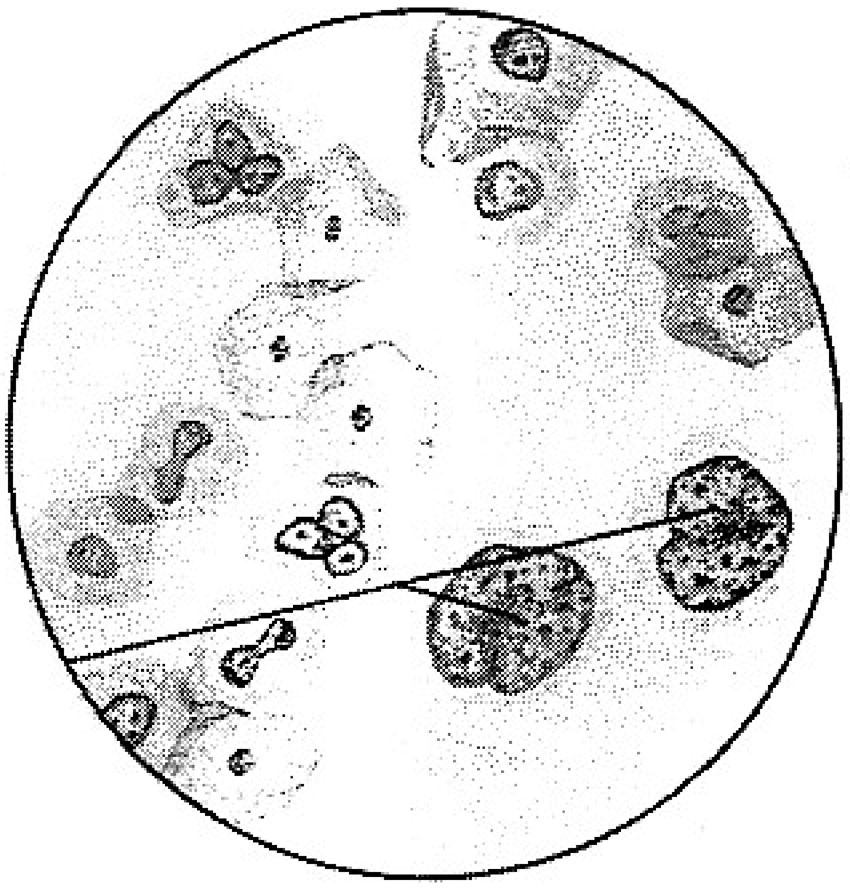
Papilomatoza cervicală



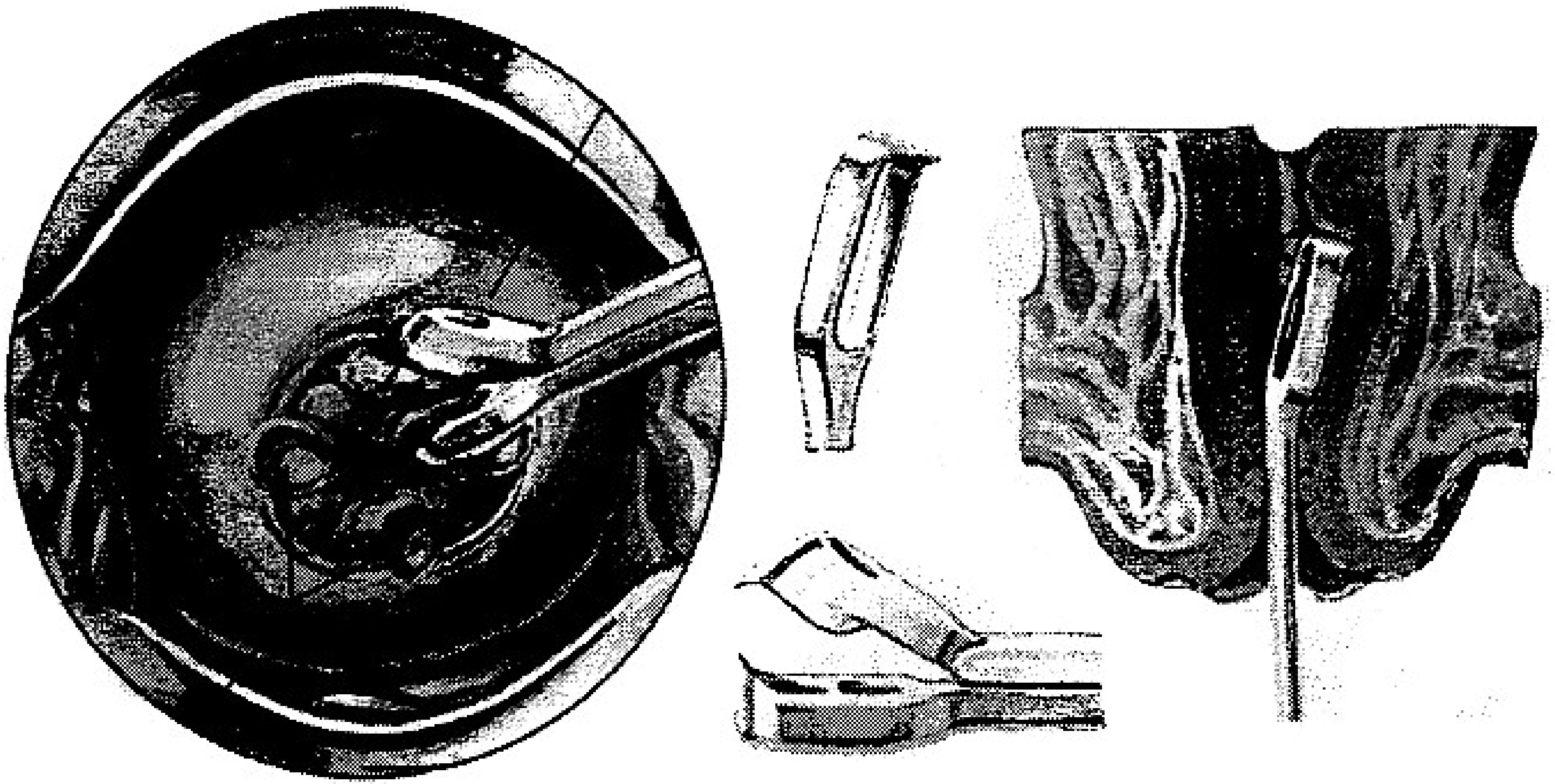
Modificări ce sugerează carcinomul in situ:
vascularizație anormală leucoplazie, mozaic, punctație



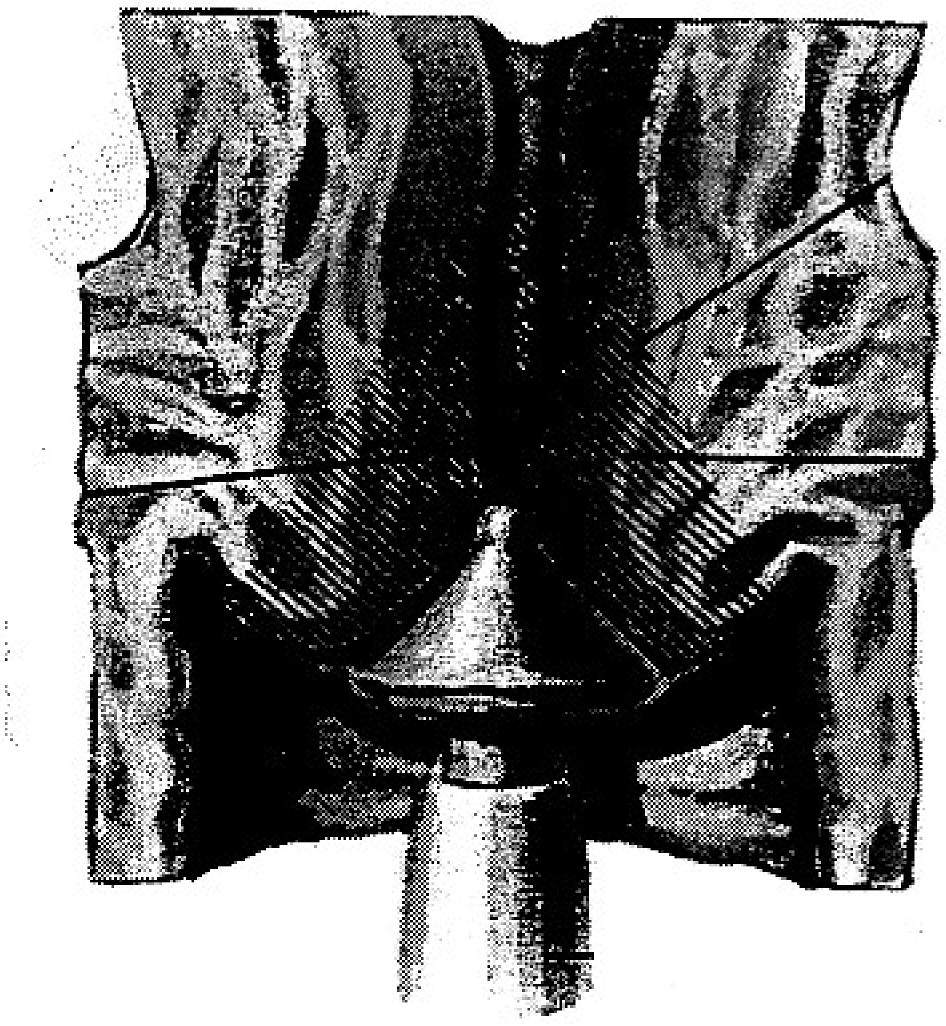
Neoplazie cervicală intraepitelială (CIN)



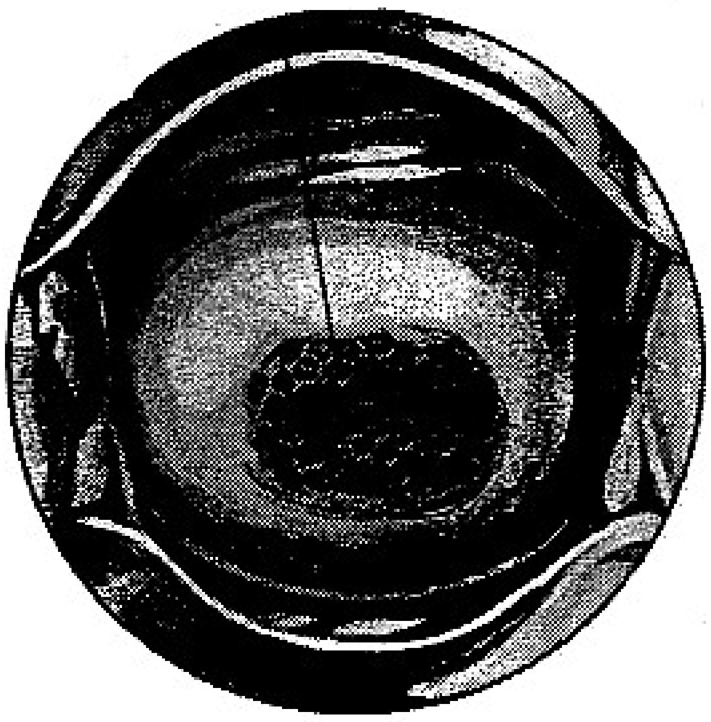
Frotiu Papanicolau



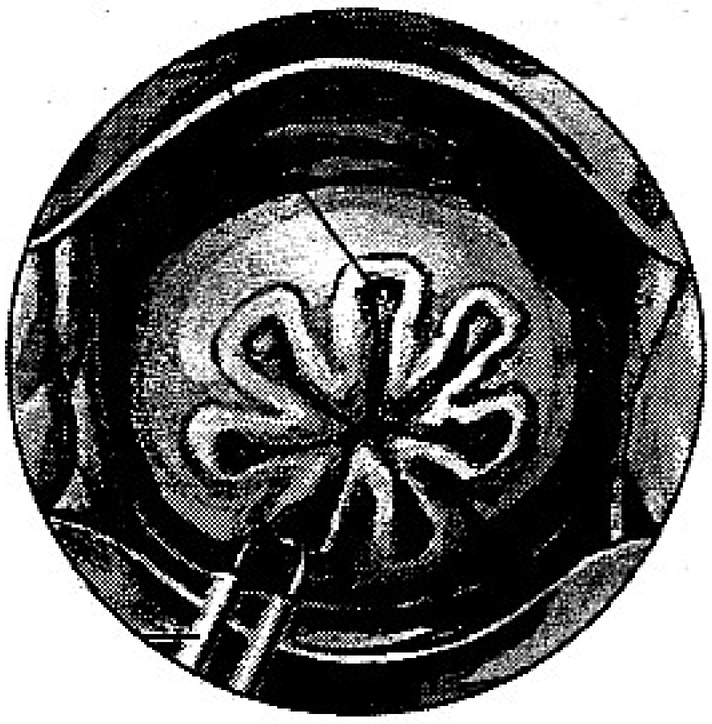
Biopsia colului



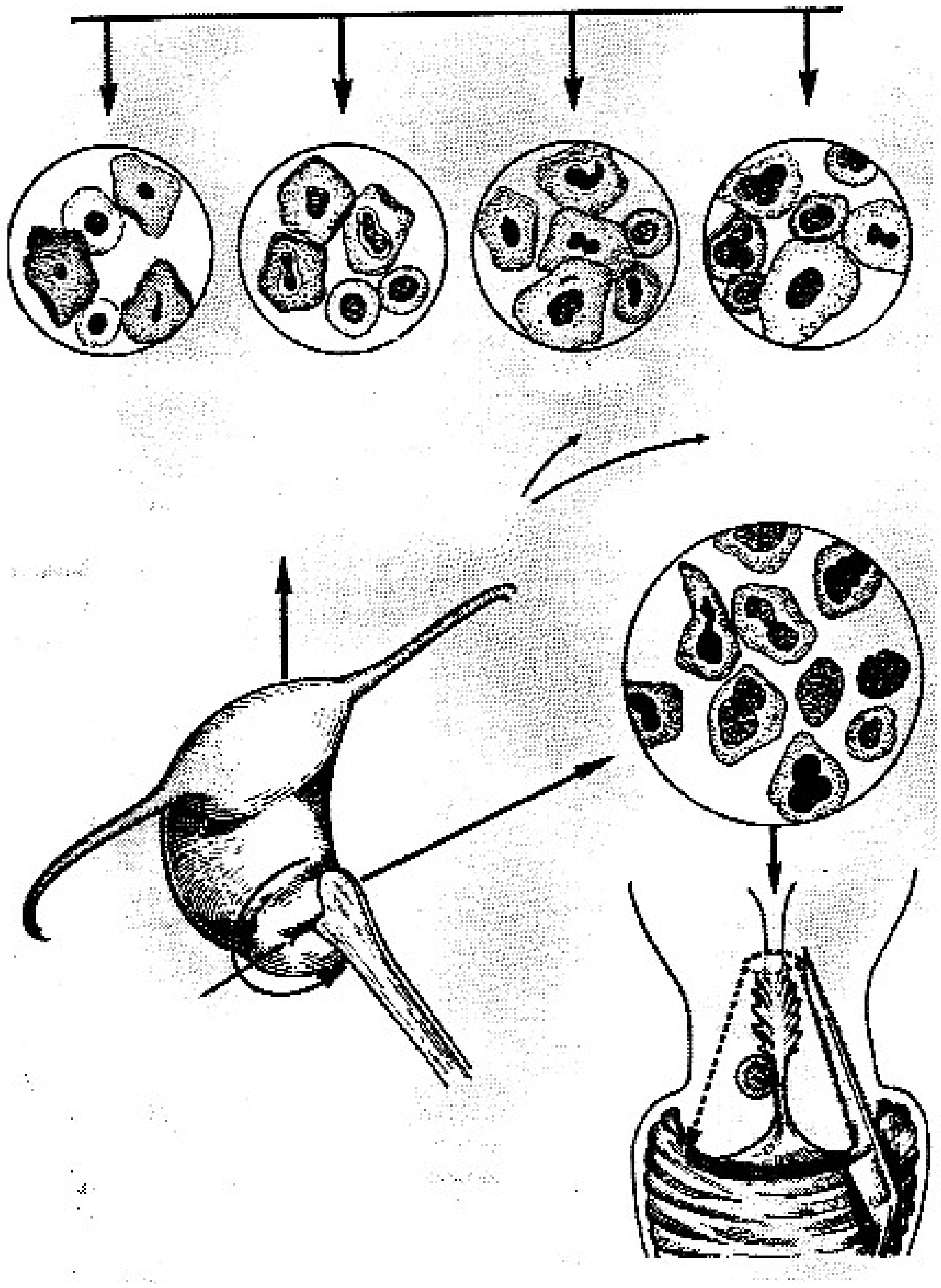
Conizația



Terapia cu laser



Electrocauterizare



A. Neoplazia cervicală intraepitelială

HPV infectează cu predilecţie epiteliul malpighian dar îl poate afecta şi pe cel glandular. Aceste infecţii sunt asimptomatice şi pot fi detectate prin frotiuri la cca 3% din populaţia activă sexual.

Joncţiunea scvamo-cilindrică de la nivelul ZT este un sediu privilegiat pentru contactul direct între virionii infectanţi şi celule.

Leziunile precanceroase se caracterizează prin dezorganizare globală a arhitecturii straturilor bazale, anomalii citologice, mitoze anormale.

G.N. Papanicolaou propunea clasificarea aspectelor celulare în 5 grupe (clase):

- clasa I: absenţa celulelor anormale sau atipice;
- clasa II: citologie atipică dar fără evidenţa malignităţii;
- clasa III: citologie sugestivă dar neconcludentă pentru malignitate;
- clasa IV: citologie intens sugestivă pentru malignitate;
- clasa V: citologie concluzivă pentru malignitate.

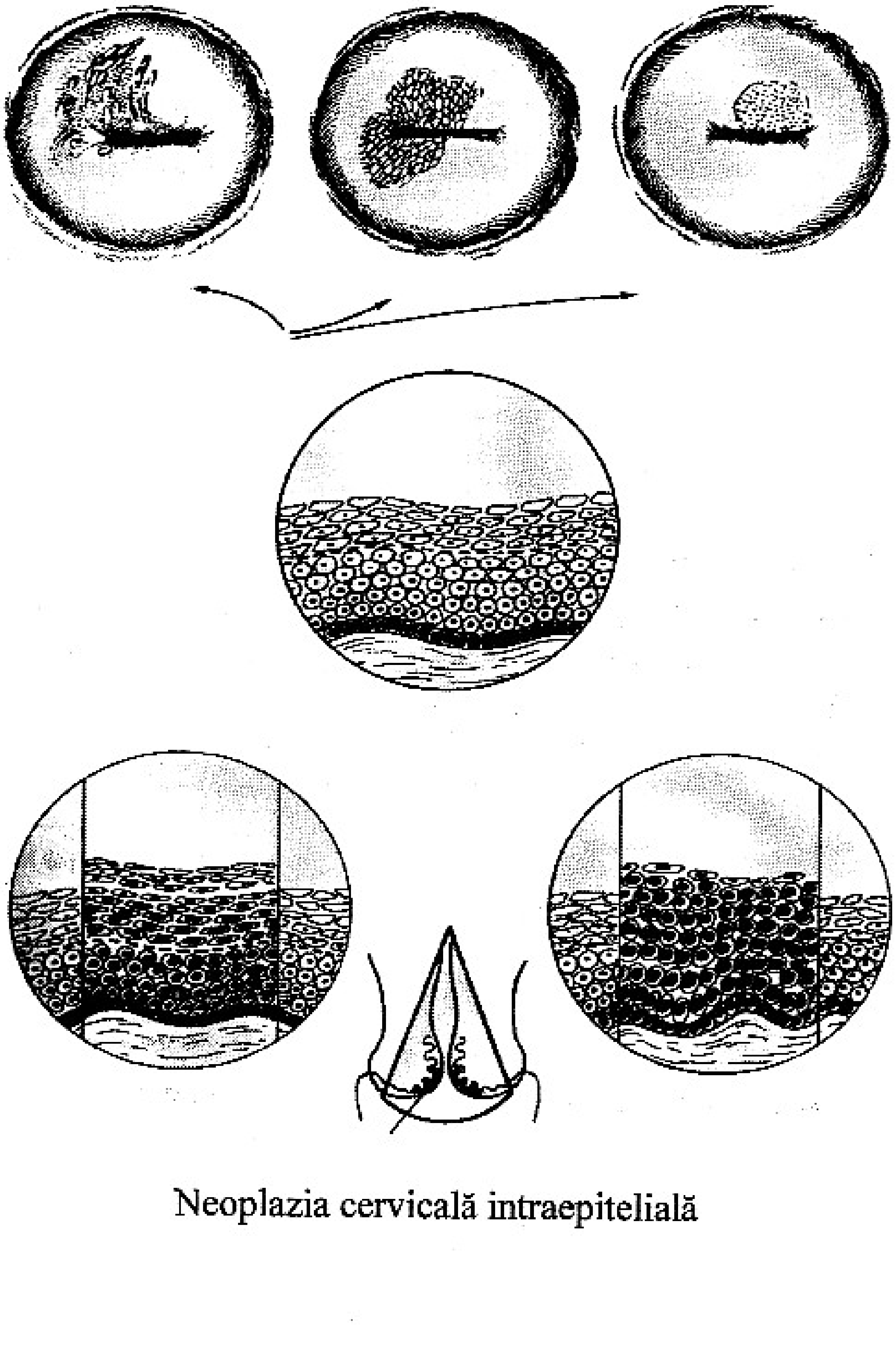
Insuficienta corelare cu aspectele histologice a determinat introducerea clasificării displazie - CIS.

Neoplazia cervicală intraepitelială este definită ca un spectru de modificări intraepiteliale începând cu neoplazii, în general bine diferențiate, corespunzând tradiționalei displazii simple (ușoare) și terminând cu cancerul, modificări ce interesează epiteliul scvamos deasupra membranei bazale (MB).

R.M. Richart (1964) a propus definirea celor 3 grade bazat pe procentajul de celule nediferențiate de la MB către suprafață (CIN 1 $\leq 1/3$; CIN 2 $> 1/3 \leq 2/3$; CIN 3 $> 2/3$; CIS, întreaga grosime a epiteliului).

CIN 1 corespunde displaziei ușoare iar CIN 3 displaziei severe și CIS (cancer in situ).

Penetrarea MB și infiltrarea stromei definesc invazia.



Neoplazia cervicală intraepitelială

În 1988, au fost publicate recomandările privind raportarea rezultatelor citologiei cervico-vaginale cunoscute sub numele de sistem **Bethesda.**

Cele mai semnificative elemente ale clasificării Bethesda sunt crearea categoriilor ASCUS şi AGCUS precum şi a celor două tipuri lezionale LGSIL şi HGSIL.

Această clasificare a propus înlocuirea termenilor displazie, CIN, CIS cu două exprimări:

- Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LGSIL)
- High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HGSIL).

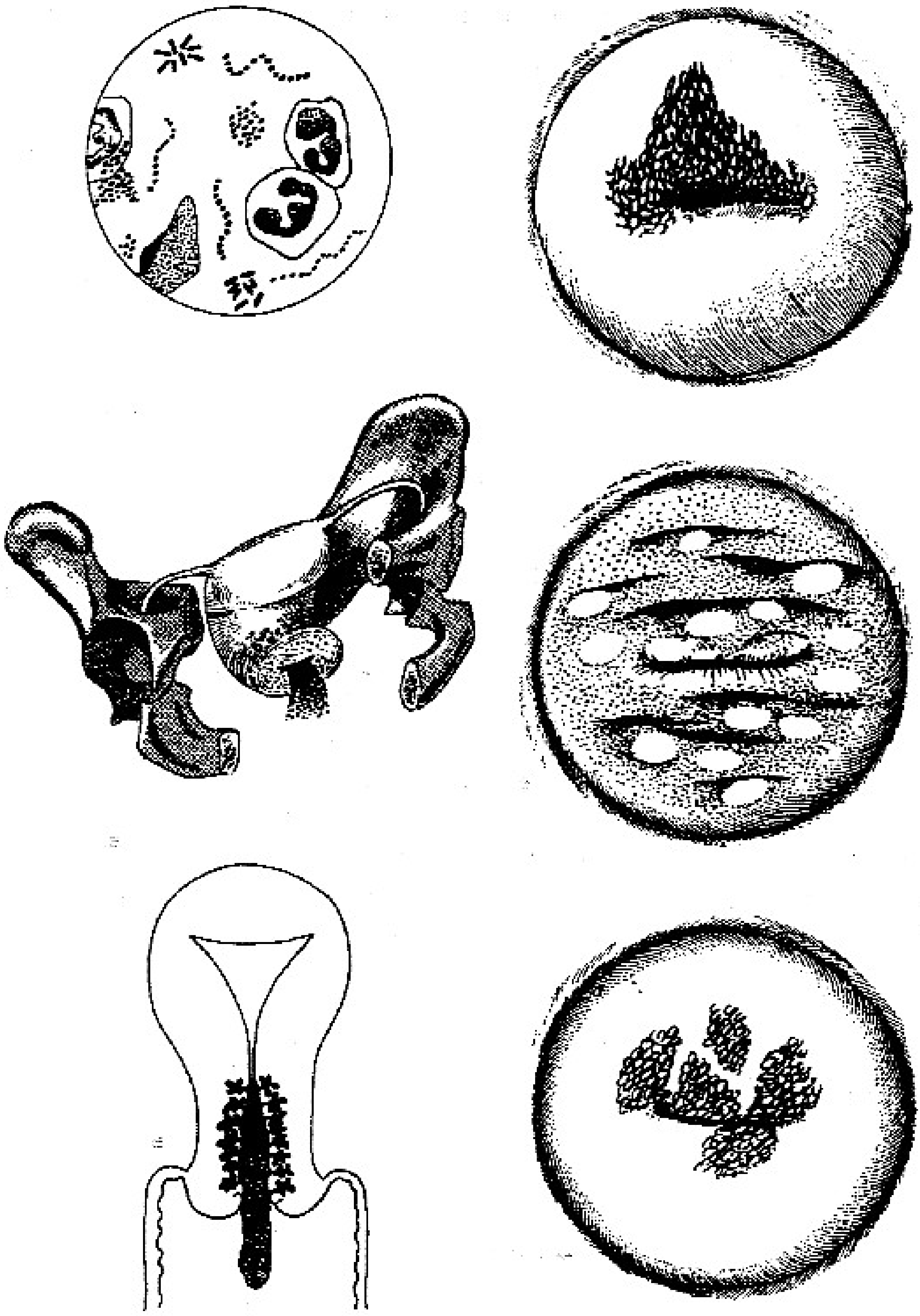
LGSIL include leziuni ce prezintă modificări asociate infecţiei cu HPV şi/sau displaziile uşoare (CIN 1).

HGSIL include leziunile de tip CIN 2 şi CIN 3. Termenii LGSIL şi HGSIL, deşi au fost destinaţi utilizării în citologie, au fost adoptaţi şi de către histologi.

Leziunile care conţin aspecte nucleare anormale, fără modificări sugestive pentru atipia koilocitară sau pentru CIN 1, au fost denumite „Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance" (ASCUS). Aceste aspecte pot fi constatate pe cca 5% din toate frotiurile şi trebuie supuse unei reevaluări.

Sistemul Bethesda recomandă citologilor o mai mare precizie în utilizarea termenului „atipie" şi renunţarea la el atunci când modificările sunt reactive. În acest sistem, „celulele scvamoase atipice" sunt aspecte cu semnificaţie incertă.

Sistemul Bethesda poate facilita comunicarea între citolog şi clinician şi permite o mai bună corelaţie între elementele citologice, colposcopice şi histologice.



Neoplazia cervicală intraepitelială

Factori de risc

Cancerul colului uterin este primul cancer uman în care este recunoscută originea virală (HPV).

HPV are un tropism infecțios cutaneo-mucos. Sunt identificate peste 80 de tipuri diferite, din care 23 sunt specifice aparatelor genitale masculin şi feminin. Se consideră că 50% din femei sunt purtătoare de HPV. Intervalul de portaj viral minim necesar pentru apariţia unui cancer de col este cuprins între 8 şi 12 ani (o pacientă cu test HPV negativ trebuie testată din nou peste 5 ani). Infecţia genitală cu HPV poate determina **3** situaţii :

- infecţie latentă sau inactivă (imunitatea gazdei controlează infecţia)
- virusul provoacă modificări celulare (atipii) care pot evolua (netratate) spre boala canceroasă;
- virusul provoacă leziuni (condiloame) care pot fi detectate perivulvar şi pe pereţii vaginali sau prin metode paraclinice.

Infecţia se transmite:

- pe cale sexuală (zona de joncţiune este cea mai afectată)
- cale iatrogenă (instrumentar)
- nou născut (papilomatoza laringiană)
- de la mamă la copil (punct de plecare verucile genitale externe).

Numai **1%** din femeile cu leziuni HPV vor face cancer de col.

Factorul de risc esenţial este infecţia cu tipurile **16, 18, 31, 35.**

Evoluţia spre malignitate depinde de factorii de risc şi de răspunsul imunologic :

Factorii de risc :

- vârsta
- precocitatea primului raport sexual
- partenerii multipli
- antecedente de BTS
- prostituţia
- tabagismul (glera cervicală)
- multiparitatea
- contracepţia orală.

ADN-ul viral al HPV are o regiune a genelor cu expresie precoce şi o regiune a generlor cu expresie tardivă. Genele cu expresie precoce comandă sinteza de proteine virale care intră în acţiune cu celulele stratului bazal. Se produce replicarea ADN-ului viral cu producerea a sute de copii în fiecare celulă, care se transformă într-un producător de ADN viral.

Genele tardive nu se exprimă, aceasta explicând latenţa.

Potenţialul oncogen al virusurilor HPV 16 şi 18 este legat de acţiunea proteinelor E_6 şi E_7 codificate de genele cu expresie precoce în sensul afectării acţiunii antioncogene a proteinei p53.

Identificarea prezenţei virusului se face prin metoda citologică (prezenţa koilocitelor, celule epiteliale cervicale afectate de virus) şi metoda de tipare a ADN viral (tehnica *Polymerase Chain Reaction* – PCR) care evidenţiază prezenţa virusului HPV şi tipul său.

Studiul ADN viral a confirmat faptul că apariţa şi progresia displaziilor este legată de infecţiile virale latente. Detectarea virusurilor 16 şi 18 după 35 de ani este un indicator al dezvoltării infecţiilor latente şi al potenţialului lor oncogen.

Tratamentul condilomatozei

- local
  - podofilina (agent citotoxic)
  - condyline (bazat tot pe extract de *Podophilum*)
  - colchicina
  - fluorouracil
- general (apărare antivirală)
  - interferon
  - **vaccin** anti-HPV (profilactic şi terapeutic) protejează contra infecţiilor HPV persistente şi a neoplaziilor cervicale intraepiteliale.

Cervarix – asigură protecţie 100% 5-6 ani de la vaccinare pentru tipurile 16 şi 18 (vârste între 10 şi 45 ani).

Precizări făcute de Societatea Europeană de Oncologie Ginecologică în legătură cu vaccinurile anti-HPV :

→ producerea vaccinurilor este importantă ;
→ utilizarea la subiecţi cu vârste între 9 şi 13 ani (eficienţa ar fi mai mare dacă administrarea se face înainte începutul vieţii sexuale) ;
→ între 14 şi 26 de ani, subiecţi deja activi sexual, beneficiul este redus (este preferabilă administrarea înaintea debutului);
→ nu se cunoaşte efectul vaccinării în cazurile unde există deja anomalii (displazii);
→ beneficiile vaccinării peste 26 ani nu sunt clarificate
→ vaccinarea trebuie evitată în cursul sarcinii;
→ vaccinarea este recomandabilă mai ales în zonele în care nu se practică *screening*-ul cervical.

Interacţiuni ale HPV cu alţi agenţi patogeni

Papilomavirusurile deţin un rol important în geneza neoplaziei cervicale. Infecţia indusă de HPV, în special de tipurile asociate riscului crescut, nu este suficientă pentru a explica în exclusivitate etiopatogenia acestor leziuni.

Studii recente (1992) sugerează un efect interactiv HPV 16/18 şi HSV-2 la nivelul leziunilor cervicale constituite.

Rolul **citomegalovirusului (CMV)** în oncogeneza cervicală este necunoscut.

Infecţia cu **virus Epstein-Barr (EBV)** are manifestări clinice diverse. Între infecţia cu acest virus şi riscul malignităţii există o relaţie verificată.

Virusul imunodeficienţei umane (HIV) poate infecta celulele epiteliale cervicale. Imunosupresia indusă de acest virus creşte riscul neoplaziei cervicale.

Cancerul cervical la femeile HIV pozitive are o evoluţie agresivă şi mai puţin sensibilă la tratament, deci, un prognostic nefavorabil.

Cervicita cu ***Chlamydia trachomatis*** influenţează istoria naturală a atipiei cervicale. Persistenţa atipiei koilocitare este de 3 ori mai frecventă în cazurile cu infecţie produsă de Chlamydia trachomatis, infecţie considerată ca factor de risc al neoplaziei cervicale.

Trichomonas vaginalis este cel mai răspândit agent etiologic al bolilor transmise sexual. Rolul său etiologic în neoplazia cervicală n-a fost validat.

Componenta imunologică

Modificarea sistemului imun deţine un rol important în cancerul colului uterin. A fost raportată o frecvenţă mai mare şi o agresivitate crescută a leziunilor în timpul sarcinii, în cazurile la care se aplică o terapie imunosupresoare în contextul transplantelor de organ şi la femeile ce primesc o terapie antiblastică.

Alterarea răspunsului celular imun este asociată cu o creştere a riscului faţă de infecţiile HPV. Această deviere este caracterizată prin scăderea celulelor T-helper, a celulelor Langerhans şi prin afectarea funcţiilor celulelor „natural killer”.

Genetica moleculară a cancerului cervical

În procesul carcinogenezei, în general, sunt incriminate următoarele trei categorii de modificări genetice:

- *pierderea unor regiuni cromosomiale distincte;*
- *activarea oncogenelor;*
- *inactivarea genelor supresoare.*

Carcinomul colului uterin a fost unul din primele tipuri de cancer uman care au fost studiate citogenetic.

Analizele cariotipurilor au arătat că anumiţi cromozomi prezintă mai frecvent modificări structurale (modificări ale cromozomilor 1, 3, 5, 11, 17).

Se ştie că gena supresoare ***p53***, localizată pe cromozomul **17**, poate fi inactivată de oncoproteinele HPV.

Braţul scurt al cromozomului 17 este una din cele mai comune regiuni la nivelul căreia pierderea alelelor a fost demonstrată într-o varietate de tumori, inclusiv carcinoamele cervicale (54,5%).

Pierderea funcţiilor *p53* contribuie la carcinogeneza cervicală.

Funcţiile principale deţinute de *p53*, „gardianul genomului uman", constau în sesizarea afectării ADN celular şi prevenirea diviziunii celulelor compromise. Inactivarea sau mutaţia *p53* permit replicarea acestor celule, fapt ce duce la creşterea instabilităţii genomului.

Screening şi diagnostic precoce

Screening-ul citologic. Scăderea ratei mortalităţii prin cancerul cervical a fost observată în ţările în care, în ultimii 30-35 de ani, a fost practicată depistarea populaţiei asimptomatice. Această constatare nu poate fi făcută în ţările în care screening-ul cervical nu se realizează, ţările pe calea dezvoltării furnizând, din acest motiv, cel mai mare număr de cazuri de cancer invaziv.

Sensul literal al cuvântului „screening" este de protecţie faţă de pericol, programele de screening pentru cancerul cervical fiind realizate pentru detectarea leziunilor cervicale precursoare sau invazive în momente în care poate fi oferit un tratament efectiv.

Frotiul Papanicolaou este singurul test de *screening* care a determinat scăderea incidenţei şi ratei mortalităţii unei forme de cancer. CIN 3 şi CIS pot progresa spre cancerul invaziv, programele de control fiind orientate spre identificarea şi tratarea lor. Prevalenţa leziunilor precursoare este mare la femeile tinere. Incidenţa CIS este crescută în perioada **30-40 de ani,** iar a bolii invazive în intervalul **40- 50 ani.**

Populaţia care nu se încadrează în screening-ul organizat furnizează cel mai mare număr de cazuri cu forme invazive.

Femeile ce prezintă un risc crescut (debut precoce în activitatea sexuală, parteneri multipli, istoric de BTS etc) trebuie să fie examinate anual, dar riscul este greu de apreciat iar această practică ar fi justificată de compensarea rezultatelor fals negative.

Frotiurile de depistare se pot realiza combinat cu examenul pelvin şi senologic.

Intervalul realizării *screening*-ului rămâne un subiect de dezbatere.

Sunt autori care consideră că un interval de 2 ani oferă aceeaşi protecţie ca şi prelevarea anuală, dar că un interval mai mare (3 ani) ar putea creşte riscul cancerului.

Screening-ul citologic rămâne elementul cheie în programele de control cervical.

Între categoriile diagnostice noi se înscrie (fapt semnalat mai sus) şi AGCUS („Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance").

Această atipie, decelabilă pe frotiurile Papanicolau, este asociată în 50% din cazuri CIN şi adenocarcinoamelor. Prezenţa AGCUS este considerată un factor de risc.

Medicul generalist trebuie să se angajeze mai mult în realizarea educaţiei populaţiei şi practicarea efectivă a frotiurilor.

Sunt categorii de populaţie ce se încadrează în *screening* **cu dificultate sau nu se încadrează:**

- femeile în vârstă;
- membrele anumitor grupuri etnice;
- femeile cu nivel social, economic, cultural scăzut;
- cele din mediul rural;
- cele care nu posedă asigurare de sănătate.

Alte metode de screening

Cervicografia

Este o metodă folosită ca adjuvant al citologiei în scopul creşterii eficienţei screening-ului cervical, un echivalent fotografic cu ajutorul căruia se realizează imagini detaliate ale colului şi porţiunii superioare a vaginului după badijonare cu acid acetic.

Colposcopia

Colposcopul este un microscop binocular operator adaptat realizării inspecţiei suprafeţelor epiteliale ale tractului reproductiv inferior, investigării şi tratării CIN.

Cea mai bună mărire pentru examenul colului este de 10 până la 16 ori.

Principala indicaţie a colposcopiei este analiza cazurilor cu frotiuri anormale.

Examenul colposcopic trebuie finalizat printr-o înregistrare atentă a datelor obţinute şi a protocolului terapeutic indicat. Între altele, vor fi descrise:

- vizualizarea ZT şi mărimea zonei afectate;
- implicarea componentei endocervicale;
- datele privind eventualele biopsii;
- fotografii sau înregistrări video.

Diagnosticul este definitivat folosind datele furnizate de citologie, colposcopie, biopsia dirijată colposcopic şi evaluarea canalului endocervical.

Leziunile neoplazice intraepiteliale cervicale se decelează aproape totdeauna în interiorul ZT.

Examenul histologic este arbitrul final în diagnosticul leziunilor cervicale.

Colposcopia nu este un mijloc de diagnostic ci o tehnică de triere a cazurilor în realizarea biopsiei.

Telomeraza este o complexitate ribonucleoproteică ce sintetizează ADN telomeric şî contribuie la menţinerea telomerelor.

Activitatea acestei enzime este crescută în țesuturile canceroase. Este utilă în diagnosticul leziunilor cervicale precursoare şi în CIN (activarea este implicată în imortalizare).

LGSIL şi HGSIL pot fi detectate prin activitatea telomerazei.

Activitatea telomerazei este un moment relativ precoce al carcinogenezei. Ea se poate observa (însă) şi în leziunile cervicale benigne.

Tratamentul neoplaziei cervicale intraepiteliale

▪ Tratamentul *ablativ*

Crioterapia şi vaporizarea laser. Sunt două dintre metodele conservatoare utilizate frecvent pentru tratamentul CIN. Aceste mijloace pot fi aplicate în CIN 2 şi CIN 3 confirmate prin biopsie dirijată colposcopic sau în CIN 1 (displazii uşoare persistente, cu tendințe la agravare sau la cererea pacientelor).

Tratamentul criochirurgical foloseşte ca refrigerator compuşi de azot (-83 grade Celsius). Stabilirea limitelor zonei ce trebuie distrusă este dificilă.

Echipamentul LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) este ataşat colposcopului, fasciculul fiind dirijat cu ajutorul său. Energia produce fierberea apei celulare şi vaporizarea tisulară. Distrucția poate fi realizată până la 1 cm în profunzimea țesutului.

Coagularea rece

Termenul „rece" este impropriu pentru că metoda utilizează aplicarea căldurii locale. Metoda este eficientă pentru majoritatea cazurilor cu CIN 3.

Electrocoagularea

Diatermoelectrocoagularea realizează distrugerea tisu-lară prin efectul termic al curentului electric.

▪ Tratamentul *excizional*

Utilizarea **exciziei electrochirurgicale a ZT atipice** cu ajutorul electrozilor în formă de ansă are o largă răspândire. În Marea Britanie este preferat termenul „large loop excision of the transformation zone" (LLETZ) iar în America de Nord cel de „loop electrosurgical excision procedure" (LEEP).

Sunt practicieni care utilizează acronimul LLETZ în sensul conizației. Spre deosebire de conizațiile realizate cu bisturiul „rece" sau cu laser, geometria exciziei prin metoda LLETZ este determinată de mărimea ansei.

Procedeul se poate realiza ambulator şi durează câteva minute.

Complicațiile sunt mult mai rare decât în cazul conizației clasice.

Conizaţia

Această metodă este utilizată în scop diagnostic şi terapeutic.

Principalele indicaţii ale conizaţiei sunt:

- suspectarea invaziei precoce în stromă şi/sau a microinvaziei;
- ZT ce nu poate fi examinată complet şi citologie pozitivă;
- ZT colposcopic normală, citologie anormală;
- suspectarea neoplaziei intraepiteliale anormale;
- citologie anormală recurentă şi biopsii negative;
- citologie anormală după terapie ablativă locală.

Conizaţia se poate realiza cu bisturiul „rece", cu laser sau prin excizie electrochirurgicală. Conizaţia cu bisturiul „rece" sau amputaţia colului au pierdut teren în faţa conizaţiei realizată cu laser sau electric.

Prin conizaţie se excizează între 20 şi 30 mm ţesut în profunzime şi până la 30 mm în diametru, incluzând ZT. Conizaţia realizată cu ajutorul laserului este foarte eficientă, incidenţa bolii reziduale sau recurente fiind redusă.

Histerectomia

Această operaţie poate fi indicată atunci când CIN coexistă cu forme de patologie benignă care se tratează prin histerectomia totală abdominală. Persistenţa citologiei anormale după o conizaţie poate constitui, de asemenea, o indicaţie atât timp cât boala invazivă nu poate fi exclusă.

Utilizarea histerectomiei în tratarea CIN 3 este prea radicală şi prea des utilizată. În practica actuală, această formă de tratament ar mai putea fi motivată de:

- opţiunea pacientei, ca soluţie pentru sterilizare;
- frotiul anormal în postmenopauză, diagnosticul prin conizaţie fiind exclus;
- paciente care nu se încadrează în controlul ulterior măsurilor terapeutice conservatoare.

Tratamentul CIN cu interferon

Interferonul (IFN) deţine acţiuni antivirale şi antimitotice.

În tratamentul CIN au fost folosite mai multe modalităţi de administrare: sistemică (subcutanat, intramuscular), aplicare locală sub formă de creme, injectare intra sau perilezională, combinaţii ale metodelor citate.

Efectele secundare ale terapiei cu IFN sunt asemănătoare celor produse de o boală virală sistemică. Administrarea este contraindicată în următoarele stări: cardiopatii, afecţiuni central nervoase, hepatice, renale, sarcină.

B. Carcinomul scvamos invaziv

Diagnostic clinic. Stadializare

Examenul clinic este metoda uzuală în aprecierea volumului tumorii primare şi a extensiei sale. Volumul tumorii reprezintă un parametru important în controlul bolii şi un predictor independent al supravieţuirilor.

Un alt element de dificultate îl constituie aprecierea extensiei bolii în parametre. Parametrul poate fi indurat fără să fie invadat neoplazic.

Este valabilă şi relaţia inversă.

Când există suspiciunea invaziei parametriale se poate recurge la investigaţii de tip TC sau RMN şi, atunci când se confirmă, să se propună RT ca tratament primar.

La dificultatea aprecierii invaziei parametriale se asociază elemente care oricum nu pot fi apreciate clinic (diseminările în vase şi ganglioni). Aceasta explică subevaluările înregistrate în 10-25% din cazuri.

Examenul clinic poate fi suspectat şi de o subiectivitate în relaţie cu experienţa examinatorului şi caracteristicile cazurilor. Acurateţea stadializării clinice se situează în zona 64%-68%.

Examenul clinic

Un caz tipic poate fi cel reprezentat de o multipară cu vârsta cuprinsă între 45 şi 55 de ani, căsătorită la o vârstă foarte tânără şi care a născut înainte de a avea 20 de ani.

Primul simptom este **sângerarea** vaginală anormală care este intermitentă, neînsoţită de dureri, iniţial manifestă postcoital sau după efectuarea toaletei vaginale.

Pe măsură ce leziunea progresează, episoadele hemoragice devin mai frecvente, cresc în intensitate şi durată. Menstruaţiile pot deveni, de asemenea, excesive. În fazele avansate sângerările pot fi continui.

Alte simptome sunt explicate de stadiile tardive ale bolii:

- durerea, cu localizare în fosele iliace şi iradieri în membrele inferioare, este explicată de invaziile formaţiunilor nervoase;
- edemele membrelor inferioare sunt induse de blocajul limfatic şi venos;
- interesarea organelor de vecinătate poate explica simptome de tip disurie, hematurie, rectoragie;
- în fazele finale sunt manifeste emacierea, insuficienţa renală, uremia.

Inspecţia colului permite constatarea unuia din cele **3 aspecte macroscopice descrise** în mod tradiţional:

- forma vegetantă (exocervicală) polipoidă, friabilă, sângerândă este considerată cea mai comună;
- forma ulcerată;
- forma infiltrativă (endocervicală).

Aceste aspecte pot pune probleme de diferenţiere clinică. Leziunile ce intră în această discuţie (în mod particular cervicita cronică) sunt cunoscute. Ele nu constituie obiectul prezentării şi pentru că necesitatea confirmării histologice obligatorii anulează acest exerciţiu util doar începătorilor.

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdomenului furnizează datele necesare încadrării stadiale.

Examenul rectal este important pentru informaţiile suplimentare privind mărimea şi consistenţa colului şi invazia parametrială.

Clasificarea stadială. Stadializarea cancerului cervical se realizează prin metode clinice. Sistemul utilizat este cel stabilit de FIGO în **1994.**

Clasificarea stadială a cancerului cervical (FIGO 1994, 1995)

Stadiul	
0	CARCINOM PREINVAZIV carcinom in situ (intraepitelial); aceste cazuri nu vor fi incluse în statisticile terapeutice
	CARCINOM INVAZIV
I	**IA** leziune invazivă diagnosticată numai microscopic; profunzimea maximă a invaziei, de la baza epiteliului, 5 mm; extensia maximă în suprafaţă, 7 mm
	IA1 - invazie maximă a stromei 3 mm în profunzime şi 7 mm în suprafaţă
	IA2 - invazia stromei între 3 şi 5 mm în profunzime şi 7 mm în suprafaţă
	IB leziuni detectate clinic, limitate la col sau leziuni preclinice mai avansate decât IA
	IB1 - leziuni până la 4 cm
	IB2 - leziuni peste 4 cm
II	**IIA** absenţa invaziei parametriale
	IIB invazia parametrului
III	leziune extinsă la peretele pelvin; invazia 1/3 inferioare a vaginului; hidronefroză sau rinichi nefuncţional
	IIIA invazia 1/3 inferioare a vaginului
	IIIB extensie la peretele pelvin, hidronefroză sau rinichi nefuncţional
IV	leziune extinsă în afara pelvisului sau invazie clinică a mucoaselor vezicală sau rectală
	IVA diseminare la organele adiacente
	IVB diseminare la distanţă

Diagnosticul prin biopsie. Tipuri histologice. Diseminare

Examenul histologic furnizează diagnosticul definitiv. Realizarea sa este posibilă prin prelevarea biopsiilor.

În majoritatea serviciilor se folosesc, în funcție de caracteristicile cazurilor, disponibilități, concepții, experiență, următoarele **metode de biopsiere:**

- biopsia direcționată colposcopic („punch biopsy");
- biopsia cu ansa diatermică;
- conizația;
- chiuretajul endocervical.

În serviciile în care se execută colposcopii profesionale, biopsia dirijată colposcopic a devenit principala metodă de diagnostic, în special pentru cazurile cu frotiuri anormale care pot fi convocate pentru aplicarea tratamentelor conservatoare.

Biopsia dirijată colposcopic deține o mare fiabilitate atât pentru leziunile intraepiteliale, cât și pentru cele invazive.

Chiuretajul endocervical este considerat ca investigație de rutină în cazul frotiurilor anormale și este agreat de ginecologii mai puțin experimentați sau de cei care nu dispun de metodele de investigare și tratament conservator moderne.

Din punct de vedere tehnic este important ca prelevarea să fie făcută strict de la nivelul canalului endocervical.

Conizația, ca metodă de diagnostic, are următoarele indicații:

- suspectarea microinvaziei în urma examinării biopsiei dirijate colposcopic;
- HGSIL extinse în canalul cervical, ieșite din raza inspecției colposcopice;
- HGSIL pe arii largi (indicație relativă);
- suspectarea adenocarcinomului;
- chiuretaj endocervical neconcludent;
- frotiuri anormale repetate în prezența unei colposcopii nesemnificative, în special când ZT nu este vizibilă în întregime;
- absența unei corelații satisfăcătoare între citologie și histologie (biopsie dirijată colposcopic).

Conizația realizată cu ajutorul laserului este cea mai puțin marcată de complicații.

Tipuri histologice

Carcinomul **scvamos,** compus aproape în întregime din acest tip de celule, reprezintă 60% până la 80% din carcinoamele invazive ale colului.

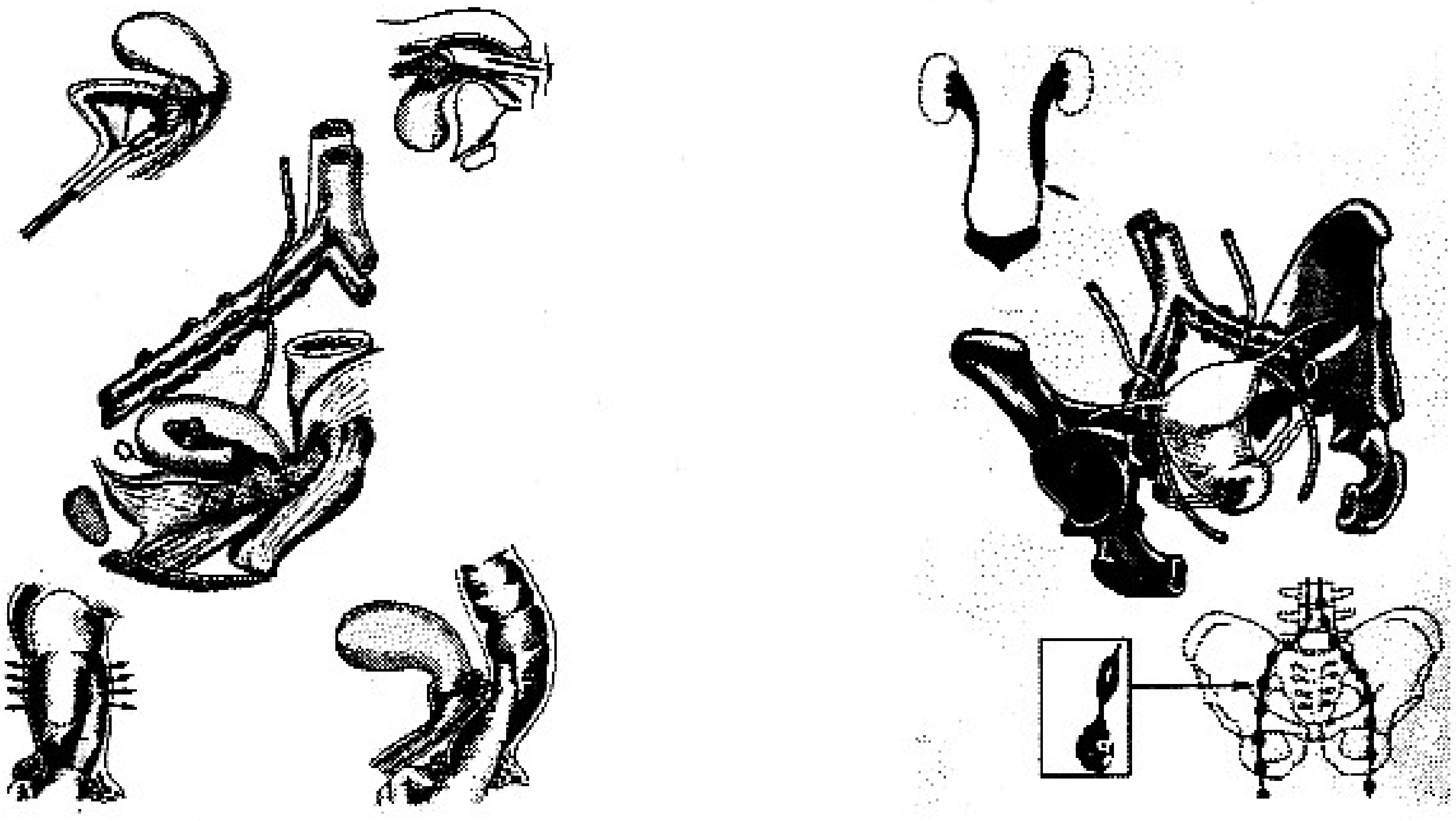
Adenocarcinomul este a doua formă şi are o frecvenţă de cca 10%.

Diseminarea tumorală

Carcinomul cervical invaziv diseminează pe două căi dominante: **extensia directă** şi **diseminarea limfatică**. De la nivelul colului, procesul invadează porţiunea superioară a vaginului şi ţesutul parametrial (ligamentele cardinale şi uterosacrate). În fazele avansate este interesat peretele pelvin.

Structura anatomică numită parametru include ţesutul paracervical lateral, anterior şi posterior.

Invazia parametrelor reprezintă un element de prognostic nefavorabil în grupul cazurilor cu ganglioni pozitivi. S-a sugerat faptul că în prezenţa invaziei parametriale starea ganglionilor devine mai puţin importantă.



Sediile invaziei

Ganglionii iliaci externi conţin ganglionul obturator descris ca fiind ganglionul principal (Peiser, T. Ionescu, Leveuf-Godard). De fapt nu există un ganglion principal ci o staţie limfatică de ordinul I reprezentată de grupele ganglionare iliace externe şi hipogastrice (incluzând ganglionul situat la bifurcarea venei iliace primitive – ganglionul principal descris de Cuneo-Marcille) şi ganglionul arterei uterine (Lucas-Championnière), inconstant.

Diseminarea iniţială interesează unul sau mai mulţi ganglioni de la nivelul acestei staţii.

Staţia a II-a este reprezentată de ganglionii iliaci primitivi (extirpabili în condiţii bune), promontorieni şi latero-sacraţi.

Stația a III-a (ganglionii lateroaortici, lomboaortici, pericavi) sunt greu de extirpat în totalitate.

Invazia stromei cervicale favorizează accesul spre sistemul limfatic și diseminarea în ganglionii limfatici regionali. Inițial, se produce invazia ganglionilor iliaci interni și externi, ulterior cei iliaci comuni și paraaortici.

Sistemul limfatic reprezintă cea mai importantă cale a diseminării cancerului colului uterin

Valoarea prognostică a invaziei ganglionare este bine precizată și confirmată. Atingerea ganglionară inițială se produce aproape totdeauna (96% din cazuri) în ganglionii iliaci externi.

Sunt citați mai mulți factori tumorali care orientează către posibilitatea existenței invaziei ganglionare:

- volumul tumorii primare > 4 cm;
- invazia stromală profundă;
- diferențierea redusă;
- ISVL (invazia spațiului vasculo-limfatic);
- extensia vaginală.

În stadiul IB, invazia ganglionară paraaortică este rară dar prezența sa are o semnificație cu totul nefavorabilă.

Sunt autori care nu constată diferențe în supraviețuiri legate de numărul ganglionilor invadați. Mărimea metastazelor are importanță pentru că supraviețuirile la 5 ani scad de la 70,2% (metastaze sub 2 mm) la 39% (metastaze mai mari).

Evaluarea preterapeutică

În scopul standardizării metodelor, au fost recomandate o serie de teste care să facă parte din mijloacele necesare procesului de stadializare:

- inspecția vaginului și colului;
- examenul digital vaginal și rectal;
- colposcopia;
- biopsia („punch", chiuretaj endocervical, conizație);
- histeroscopia;
- cistoscopia;
- sigmoidoscopia;
- radiografia toracică;
- radiografia scheletului;
- urografia intravenoasă;
- examenul baritat;
- ultrasonografia;

- RMN (abdomen şi pelvis);
- TC (toracică, abdominală, pelvină).

Indicarea diverselor metode complementare de explorare trebuie să fie selectivă în sensul utilităţii reale.

Se subînţelege că vor fi practicate investigaţiile comune oricărei evaluări în perspectiva intervenţiei chirurgicale.

Operabilitatea cancerului cervical este dependentă de gradul extensiei procesului în afara colului.

Volumul tumoral este un element de importanţă majoră. Ginecologul chirurg nu trebuie să opereze cazurile cu tumori voluminoase fără a avea asigurarea rezonabilă că operaţia va ridica tumora centrală cu margini adecvate de ţesut normal peritumoral.

Tratamentul chirurgical

Histerectomia radicală Wertheim-Meigs continuă să fie principala metodă a tratamentului chirurgical în cancerul cervical invaziv precoce (stadiile IB/IIA).

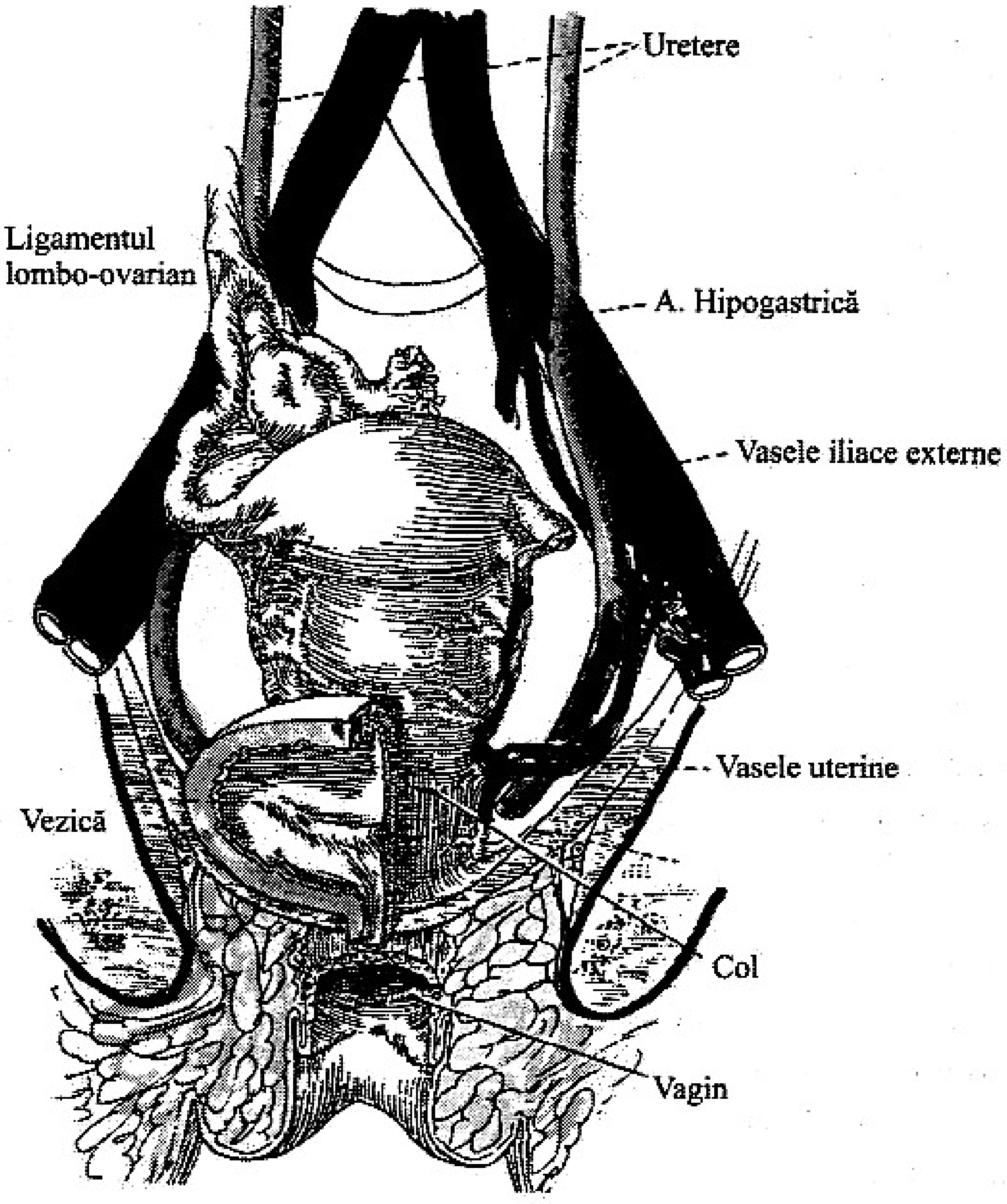
Mulţi practicieni consideră terapia chirurgicală suficientă în cazurile cu ganglioni negativi. De asemenea, această formă de tratament este considerată superioară RT.

În multe servicii din lume, majoritatea cazurilor cu stadii IB şi IIA beneficiază de histerectomia extensivă abdominală şi limfadenectomie pelvină bilaterală ca tratament primar.

Limfadenectomia completă sub nivelul iliacei comune reprezintă un deziderat major.

Evoluţia cazurilor este controlată la fiecare 3 luni în primii doi ani, la 3-4 luni în următorii doi ani şi la 6 luni până la un an în continuare.

Controlul constă în examen general, examen pelvin, citologie vaginală, radiografie pulmonară, ecografie pelvină. În evoluţiile particulare se pot indica investigaţii paraclinice particulare.


Uretere
Ligamentul lombo-ovarian
A. Hipogastrică
Vasele iliace externe
Vasele uterine
Vezică
Col
Vagin

Principalele rapoarte pelvine

Complicații

Conform clasificării propuse de K.D. Hatch şi Yao S. Fu (1996) complicațiile histerectomiei radicale pot fi grupate după cum urmează:

a) Complicații acute:

- hemoragia (medie 0,8 l);
- fistule vezico-vaginale (< 1%);
- fistule uretero-vaginale (1-2%);
- embolia pulmonară (1-2%);
- ocluzia intestinală (1%);
- morbiditate febrilă: pulmonară, pelvină (celulită, abces), urinară, flebite, plagă operatorie infectată.

b) Complicații subacute:

- disfuncția vezicală;

- formarea chisturilor limfatice.

c) Complicaţii cronice:

- hipotonia vezicală;
- stenoze ureterale.

Radioterapia

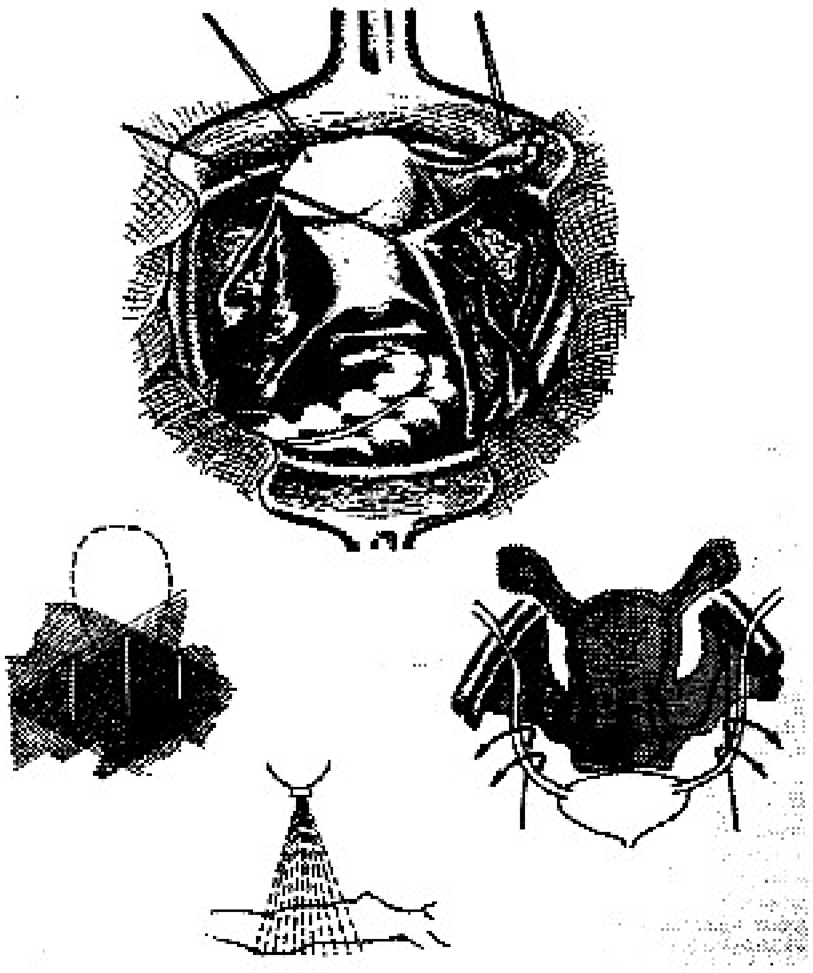
RT poate fi indicată în toate stadiile carcinomului scvamos, în stadiile avansate fiind metodă de elecţie.

În general, tratamentul constă în combinaţia iradiere pelvină externă (tratarea ganglionilor regionali şi reducerea volumului tumoral) şi brachiterapie intracavitară (tratarea tumorii centrale). Terapia intracavitară (radium, cesiu) ca metodă unică, poate fi recomandată în leziunile precoce, incidenţa metastazelor ganglionare fiind neglijabilă.

Calităţile RT au fost evident crescute prin folosirea terapiei intracavitare dirijate cu ajutorul TC sau RMN.

Iradierea pelvină externă este aplicată înaintea inserţiilor intracavitare, în cazurile cu tumori voluminoase, în vederea obţinerii următoarelor avantaje:

- ameliorarea condiţiilor aplicării intracavitare;
- tratarea tumorilor exofitice însoţite de sângerări;
- tratarea tumorilor necrozate sau infectate.



Metode de iradiere

Terapia intracavitară

Brachiterapia poate fi realizată cu tehnici intracavitare utilizând aplicatori ce constau în tandem intrauterin şi colpostat. Există o varietate de aplicatori.

Terapia intracavitară eliberează doze mari pentru uter şi ţesuturile paracervicale dar este neadecvată pentru tratarea ganglionilor limfatici pelvini.

În stadiile IIB sau mai avansate, terapia standard este iradierea externă şi brachiterapia.

Radioterapia postoperatorie

Este recomandată în cazurile considerate având risc mare de boală persistentă, concluzie la care se ajunge în urma analizei atente a specimenului chirurgical (margini de siguranţă discutabile, invazie stromală profundă, invazie paracervicală, tumori mai mari de 4 cm, diferenţiere redusă, ISVL).

În cazurile cu trei sau mai mulţi ganglioni invadaţi radioterapia post-operatorie (colpohisterectomie şi limfade-nectomie) este benefică.

Chimioterapia

Deşi incidenţa şi mortalitatea au scăzut ca urmare a screeningului, supravieţuirile la 5 ani, pe stadii, nu s-au ameliorat în mod esenţial. Sunt multe cazuri care prezintă faze avansate în momentul diagnosticului.

Limitele radioterapiei au impus introducerea chimioterapiei sau chemoradierea ca tratament iniţial în aceste cazuri avansate.

CHT neoadjuvantă este utilizată pentru ameliorarea prognosticului în tumorile voluminoase. Metoda urmăreşte realizarea următoarelor efecte:

- ameliorarea operabilităţii şi efectelor RT prin reducerea volumului tumoral;
- eradicarea micrometastazelor;
- ameliorarea încadrării stadiale;
- creşterea fluxului sanguin tumoral.

Poate fi utilizat Cisplatinul în combinaţie cu una din substanţele folosite în mod curent: Ifosfamidă, Methotrexat, Vincristină, Vinblastină.

Cisplatinul, unul dintre cei mai activi agenţi testaţi în cancerul colului, este şi un radiosensibilizant.

Chimioterapia în leziunile avansate

Cazurile diagnosticate în faze tardive ale bolii sau cele care prezintă recurenţe după tratamentul iniţial beneficiază de chimioterapia paliativă (combaterea simptomelor, obţinerea unor remisiuni obiective a bolii).

Topotecan este un analog semisintetic, inhibitor al topoizomerazei I. Este indicat în formele avansate de boală.

Factorii de prognostic. Recurenţe

Factorii de prognostic

Vârsta. Vârsta este cel mai controversat dintre factorii de prognostic. Literatura oferă numeroase studii care raportează prognosticul rezervat la femeile tinere, altele care constată diferenţe mici sau lipsa relaţiei cu vârsta, în sfârşit, altele care consideră că supravieţuirile sunt mai îndelungate în cazul pacientelor tinere. Alţi practicieni raportează creşterea incidenţei unor complicaţii la femeile vârstnice: ileus, embolii pulmonare, disfuncţii vezicale.

Volumul tumoral. Este unul dintre cei mai importanţi factori de prognostic.

Probabilitatea recurenţelor creşte cu volumul. În afară de favorizarea creşterii frecvenţei recurenţelor, tumorile voluminoase se însoţesc şi de alte elemente de risc: invazia ganglionară, prezenţa ISVL, creşterea incidenţei invaziei parametrelor.

Invazia ganglionară. Este un factor de prognostic negativ de prim ordin.

Un raport al FIGO (1994) constată următoarele diferenţe ale supravieţuirii la 5 ani: în stadiul IB, ganglioni negativi, supravieţuiri 91%, ganglioni pozitivi 68%, în stadiul IIA, 88%, respectiv 52%.

Numărul ganglionilor invadaţi are valoare mai mare decât simpla constatare a prezenţei metastazelor. Existenţa unui singur ganglion invadat nu influenţează în mod determinant supravieţuirile comparativ cu pacientele fără ganglioni invadaţi. Prezenţa metastazelor în 4 sau mai mulţi ganglioni se asociază unei scăderi marcate a supravieţuirilor.

Invazia spaţiului vasculo-limfatic (ISVL). ISVL, tradusă prin prezenţa celulelor tumorale la nivelul spaţiilor delimitate de celulele endoteliale, favorizează creşterea frecvenţei metastazelor ganglionare. Acest parametru este, de fapt, în corelaţie cu invazia stromală şi volumul tumoral.

Gradul penetrării stromale. Invazia stromei cervicale în 2/3 din profunzime sau mai mare de 10 mm în suprafaţă se asociază unei creşteri a frecvenţei invaziei ganglionare şi a recurenţelor.

Invazia parametrelor. Absenţa invaziei parametrelor se însoţeşte cu supravieţuiri la 5 ani de 95% iar prezenţa sa scade supravieţuirile la 69%. Asocierea cu invazia ganglionară coboară şi mai mult supravieţuirile (39-42%).

Gradul diferenţierii. Este un factor de prognostic comun, valabil pentru toate tumorile, diferenţierea mai bună fiind un element favorabil.

9

FIBROMIOMATOZA UTERINĂ

Prof. Dr. Mihai Pricop

Definiție

Fibromiomul este o tumoră benignă, încapsulată, constituită din țesut muscular și conjunctiv uterin în proporții variabile. Se dezvoltă pe baza celulelor uterine tinere, puțin diferențiate (elementele de rezervă ce constituie suportul modificărilor din sarcină) și evoluează în cursul vieții genitale. Termenul de fibromiomatoză este justificat de faptul că, în majoritatea cazurilor, tumora este multiplă.

Frecvență

Este cea mai comună tumoră ce poate evolua la femeie. După vârsta de 35 de ani, incidența este de 20-25%. Cel mai frecvent, diagnosticul se pune în perioada 40-45 de ani.

Etiopatogenie

Cauza dezvoltării acestei patologii este necunoscută. Ipoteza cea mai acceptată este cea în care este admis rolul estrogenilor **(E)** și al progesteronului.

Conform acestei teorii fibromiomatoza este expresia miometrială a unei hiperestrogenii locale. Argumentele acestei ipoteze pot fi:

- absența fibroamelor în perioada prepubertară, raritatea înainte de 20 de ani și regresia în menopauză;
- creșterea în volum în timpul sarcinii și diminuarea ulterioară;
- concentrații semnificativ crescute ale receptorilor estrogenici la nivelul mioamelor comparativ cu țesutul miometrial normal;
- creșterea sub tratament estrogenic;
- administrarea agoniștilor GnRH (gonadotropin-releasing hormone) induce hipoestrogenemia și reducerea volumului tumoral;
- transformările caracteristice hiperestrogeniei observate la nivelul endometrului uterelor fibromatoase.

Cu toate realităţile expuse nu s-a pus în evidenţă, prin dozări plasmatice, o adevărată hiperestrogenie. Este posibil ca să existe un număr mai mare de receptori ai E şi P decât în miometrul normal.

Se poate ca efectele mitogene ale estrogenilor să se exercite prin intermediul altor factori şi al receptorilor lor. Stimularea estrogenică a receptorilor progesteronului, EGF şi IGF I este incriminată în geneza fibroamelor. Este posibilă o tulburare a sintezei locale a E sau a unor antiestrogeni.

Recent, s-a constatat că activitatea citocromului P 450 (complex enzimatic ce intervine în sinteza hormonilor steroizi) la nivelul ţesutului fibromatos este mai mare decât în miometrul adiacent, acest fapt fiind inclus în patogenia fibromiomului. De asemenea, au fost identificate sedii specifice de legare a GnRH sugestive pentru un posibil efect al acestui hormon asupra creşterii tumorale fibromatoase.

A fost formulată şi ipoteza participării progesteronului în patogeneza fibromioamelor. S-a sugerat rolul progesteronului în promovarea proliferării mioamelor.

În medierea autocrină/paracrină a efectelor proliferative caracteristice pentru E a fost incriminată intervenţia unor factori de creştere polipeptidici. Aceşti factori ar fi:

- EGF (epidermal growth factor);
- FGF (fibroblast growth factor);
- IGF I (insulin-like growth factor);
- TGF (transforming growth factor);
- PDGF (platelet derived growth factor);
- IL 8 (interleukin 8).

Se consideră că modificările legării EGF sau IGF I la nivelul miometrului pot juca un rol în patogenia fibromiomului.

Receptorii EGF au fost identificaţi la nivelul tuturor tipurilor celulare uterine. Acest fapt sugerează rolul central al EGF în creşterea şi diferenţierea acestor celule.

Administrarea de scurtă durată a estrogenilor creşte expresia EGF şi receptorilor săi la nivelul celulelor uterine. Nu este clarificat efectul expunerii prelungite la estrogeni.

Numărul receptorilor IGF I la nivelul mioamelor este crescut, comparativ cu miometrul normal.

Diferenţierea în celule musculare netede se produce în perioada fetală. Intervin şi factori genetici predispozanţi.

Factorul **vârstă** este discutat prin legătura cu secreţia E. Sunt autori ce consideră că paritatea nu are importanţă deşi frecvenţa crescută a fibroamelor la nuli sau paucigeste este o noţiune clasică.

Secreția continuă a E, neîntreruptă de sarcină și lactație, constituie un factor de risc.

A fost constatată frecvența mai mare la **rasa** neagră. Explicația ar fi dată de incidența crescută a infecțiilor pelvine la această populație. Patologia inflamatorie ar fi cauza unei „iritații" miometriale.

Se vorbește despre un **teren** predispus a face această afecțiune. Din acest context fac parte obezitatea, HTA, afecțiunile tiroidiene, distrofiile mamare. La obeze, riscul crește cu 20% pentru fiecare 10 kg exces ponderal. Explicația ar fi dată de conversia periferică a androgenilor în E, realizată de aromatază la nivelul țesutului adipos.

S-a considerat că tumorile benigne nu prezintă modificări ale cromozomilor.

Studiile din ultimul deceniu au decelat modificări de cariotip, specifice sau recurente, într-un mare număr de fibromioame, modificări ce interesează **cromozomii** X, 1, 7, 12, 13, 14 (deleții, translocații, inversiuni, cromozomi în inel). Nu s-au stabilit corelații între anomaliile citogenetice și caracterele histologice ale fibromioamelor tipice.

Anomaliile citogenetice au fost observate în tumorile atipice.

Modificările citogenetice în fibromioame ar fi utile în următoarele direcții de cercetare:

- relația acestor modificări cu factorii ce inițiază proliferarea celulară;
- căutarea unei legături între modificările specifice cromozomiale și evoluția tumorilor benigne spre cele invazive;
- explicarea răspunsului la influențele hormonale, volumul tumoral și recurențele;
- interpretarea unor aspecte histologice incerte (diferențierea de leiomiosarcom).

Heterogenitatea anomaliilor citogenetice sugerează că în tumorigeneza fibroamelor sunt implicate mutații somatice diverse.

Teoriile vasculară, infecțioasă, a resturilor embrionare au interes istoric.

Anatomie patologică

▪ *Macroscopic.* Fibromiomul poate fi **unic** (cca 12% din cazuri) sau, cel mai frecvent, **multiplu.** Dimensiunile tumorale variază între câțiva milimetri și mai mulți centimetri. Tumora este rotundă sau lobulată, colorată alb-roz, încapsulată, de consistență dură până la elastică (în funcție de conținutul muscular).

Varietăți:

1. în raport cu diferitele **segmente anatomice uterine:**

– fibromul colului (3%) poate fi intravaginal sau supravaginal; a doua varietate se dezvoltă în baza ligamentului larg putând determina compresii ureterale sau favoriza accidente în timpul intervenţiilor chirurgicale;

– fibromul istmic (1%) se poate, de asemenea, dezvolta între foiţele ligamentului larg;

– fibromul corporeal **(96%)** poate avea sediul pe faţa anterioară (poate produce compresiuni vezicale), pe faţa posterioară (când poate induce retroversia uterină sau compresiuni rectale) sau la nivelul regiunii fundice (când, prin creşterea volumului poate evolua abdominal);

– fibromul angular poate determina compresiuni tubare.

2. în raport cu **peretele uterin:**

- fibromul **subseros** (subperitoneal) poate fi sesil sau pediculat; a doua varietate se poate complica (torsiuni) şi pune probleme de diagnostic diferenţial cu formaţiunile latero-uterine;
- fibromiomul **interstiţial** (intramiometrial) determină hipertrofia peretelui uterin;
- fibromiomul **submucos,** sesil, cauzează deformarea cavităţii uterine şi modificări ale endometrului adiacent (subţiere la nivelul tumorii, hiperplazie în rest, sângerare); forma pediculată (polipul fibros intracavitar) se poate exterioriza, prin col, în vagin.

Vascularizaţia tumorilor este asigurată de mai multe vase nutritive pentru fiecare nodul. Arterele sunt dispuse intern şi periferic, venele predominant periferic, plexiform şi pot fi puncte de plecare ale trombozelor. În general, orice alterare a vascularizaţiei poate determina complicaţii. În cazurile cu fibromatoză, vasele pelvi-genitale (lombo-ovariene, ale ligamentului larg) sunt anormal dezvoltate.

▪ *Microscopic.* Celulele musculare netede sunt dispuse în vârtejuri. Uneori, nucleii prezintă numeroase mitoze, greu de diferenţiat de miosarcoame. Celulele conjunctive au aspectul fuziform caracteristic.

Leziunile asociate fibromatozei:

- hipertrofia miometrului;
- deformarea cavităţii uterine;
- hipertrofia şi/sau hiperplazia endometrului;
- leziuni distrofice şi inflamatorii anexiale.

Simptomatologie

Aproximativ **10%** dintre fibromioame sunt **asimptomatice.** Cele simptomatice se manifestă prin:

– *metroragie:* este cel mai important semn clinic, frecvent în fibromioamele submucoase şi explicat prin modificările endometrului (hipoplazie, hiperplazie, fragilitate vasculară, polipi); se poate manifesta în diferite moduri: hipermenoree (menstruații abundente şi/sau prelungite), meno-metroragii, pierderi de sânge între menstruații;

– *leucoree:* gleroasă, filantă sau hidroree;

– *dureri:* explicate de distrofiile ovariene şi /sau endometrioza asociate sau de instalarea complicațiilor;

– *dismenoree;*

– *tulburări urinare:* polakiurie (explicată prin compresie vezicală sau iritație trigonală), retenție acută (rar);

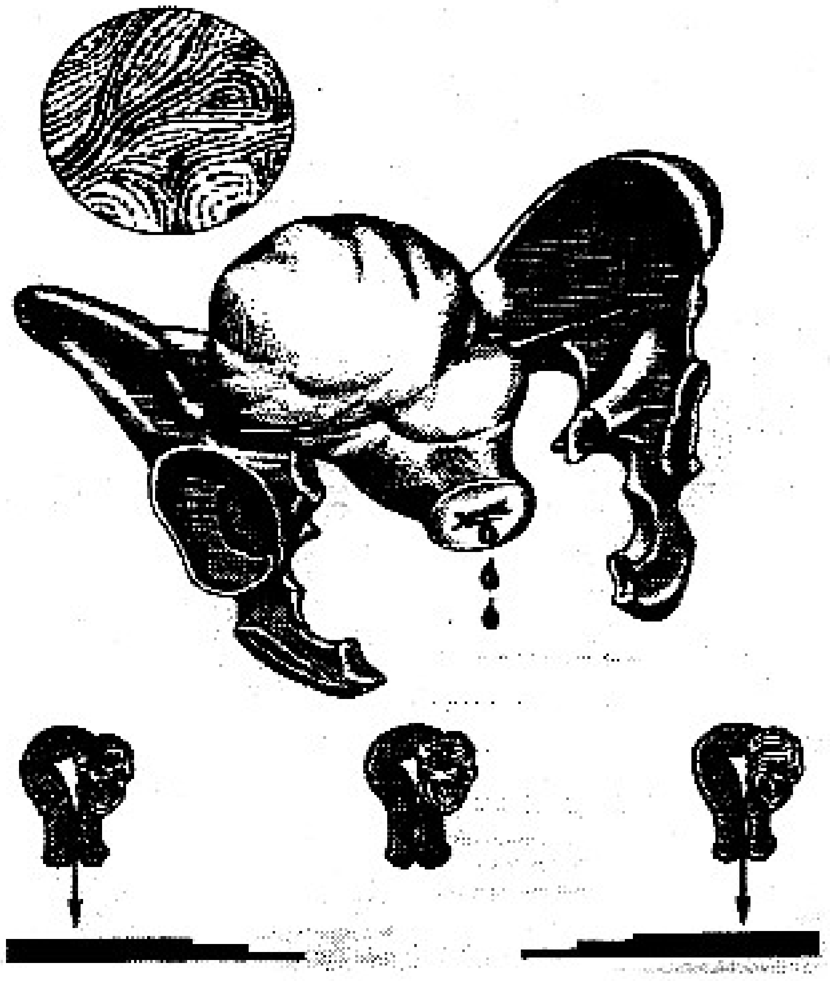
– *tulburări digestive:* constipație.

Diagnostic

Interogatoriul poate desprinde existența unor elemente etiologice şi prezența simptomelor.

Inspecția abdomenului este, în general, negativă; în formele cu dezvoltare abdominală poate fi observată o deformare a peretelui abdominal.

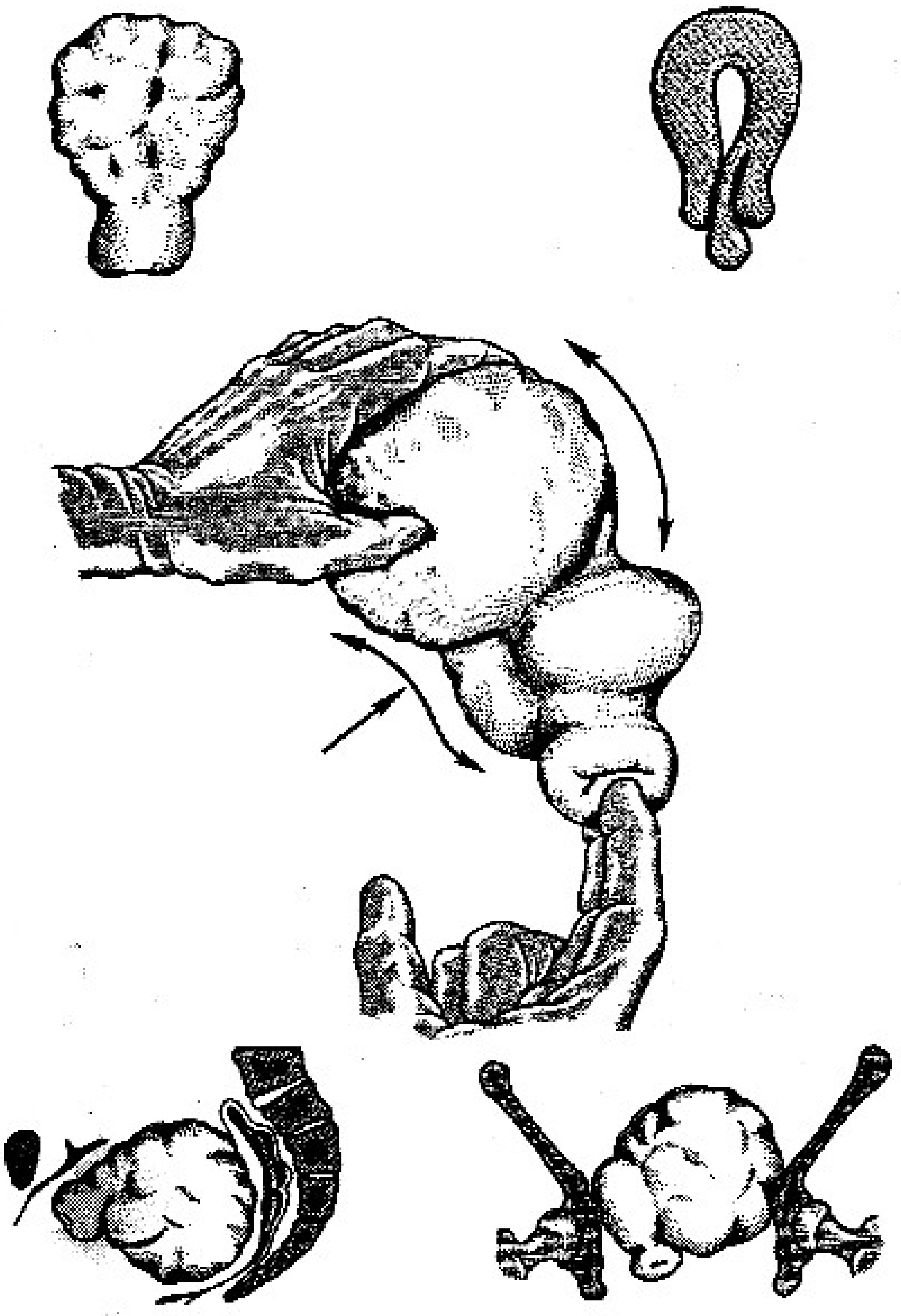
Palparea abdomenului poate evidenția fibroamele voluminoase (formațiuni netede sau boselate, mobile sau cu mobilitate redusă).



Fibromiomatoza uterină : structură, localizări

Inspecția vaginală cu valvele va stabili: aspectul colului uterin, eventuala prezență a fibroamelor exteriorizate prin col, poziția colului (în fibroamele anterioare colul este deplasat poaterior, în cele posterioare colul este deplasat spre simfiză), existenţa scurgerilor; prelevarea frotiurilor pentru examenul citologic este obligatorie.

EVD combinat cu palparea abdominală evidenţiază una din următoarele eventualităţi: formaţiune uterină mai mult sau mai puţin sferică, netedă sau boselată, dură, dezvoltată la nivelul corpului uterin sau istmului; uterul mărit în totalitate, retroversat sau deplasat lateral; prezenţa, sau nu, a modificărilor anexiale; creşterea rapidă în volum semnifică instalarea unei complicaţii.



Fibromiomatoza uterină: varietăţi şi semne clinice

Examene complementare

- FCD, test Lahm-Schiller, colposcopie, necesare aprecierii stării colului uterin;
- histerometria (eventuala mărire a cavităţii uterine);

- HSG poate decela următoarele aspecte: imagini lacunare (fibrom submucos), cavitate uterină mărită, deformată, amprente rotunjite cu margini netede (fibrom interstițial), cavitate normală (fibrom subseros);
- histeroscopia evidențiază fibroamele submucoase și intracavitare, originea sângerării, diferențiază polipul endometrial de fibromul pediculat, face posibilă rezecția terapeutică;
- examenul ecografic furnizează date legate de sediul fibromului (cel mai ușor pentru fibromul subseros), dimensiuni, modificări de tip edem, calcificări, necrobioză, eventuala asociere cu sarcina; interpretarea acestor date este dificilă în următoarele situații: fibromul pediculat sau degenerat chistic (diferențiere de sarcina ectopică), uter bicorn, degenerescența unui fibrom voluminos, cu cavități chistice diseminate în masa tumorală (diferențiere de mola hidatiformă);
- biopsia endometrului este importantă mai ales prin prisma asocierii (posibile) cu cancerul endometrial;
- reacția de sarcină (examen necesar în perioada fertilă);
- urografia intravenoasă (utilă în cazul fibromului inclus în ligamentul larg, situație în care se pot produce modificări ureterale);
- examen cardiologic, ECG;
- radioscopie pulmonară;
- examene necesare testării terenului chirurgical;
- explorarea tiroidei (eventuală patologie asociată).

Diagnostic diferențial

Enumerăm situațiile ce pot pune probleme de diferențiere fără a detalia, considerând că raționamentul diagnosticului se impune prin cunoașterea acestor situații și/sau folosirea datelor furnizate de examenele complementare:

- sarcina normală (în primele două trimestre), - sarcina patologică: retenția sarcinii oprită în evoluție, avortul spontan, mola hidatiformă, sarcina ectopică, polipul placentar;
- hemoragiile disfuncționale;
- corioepiteliomul;
- adenomioza uterină;
- cancerul corpului uterin;
- polipul endometrial;
- uterul dublu;
- tumorile ovariene;
- metrita cronică;
- pelviperitonita cronică;
- inflamațiile anexiale (macrolezionale);
- rinichiul ectopic.

Evoluţie. Complicaţii

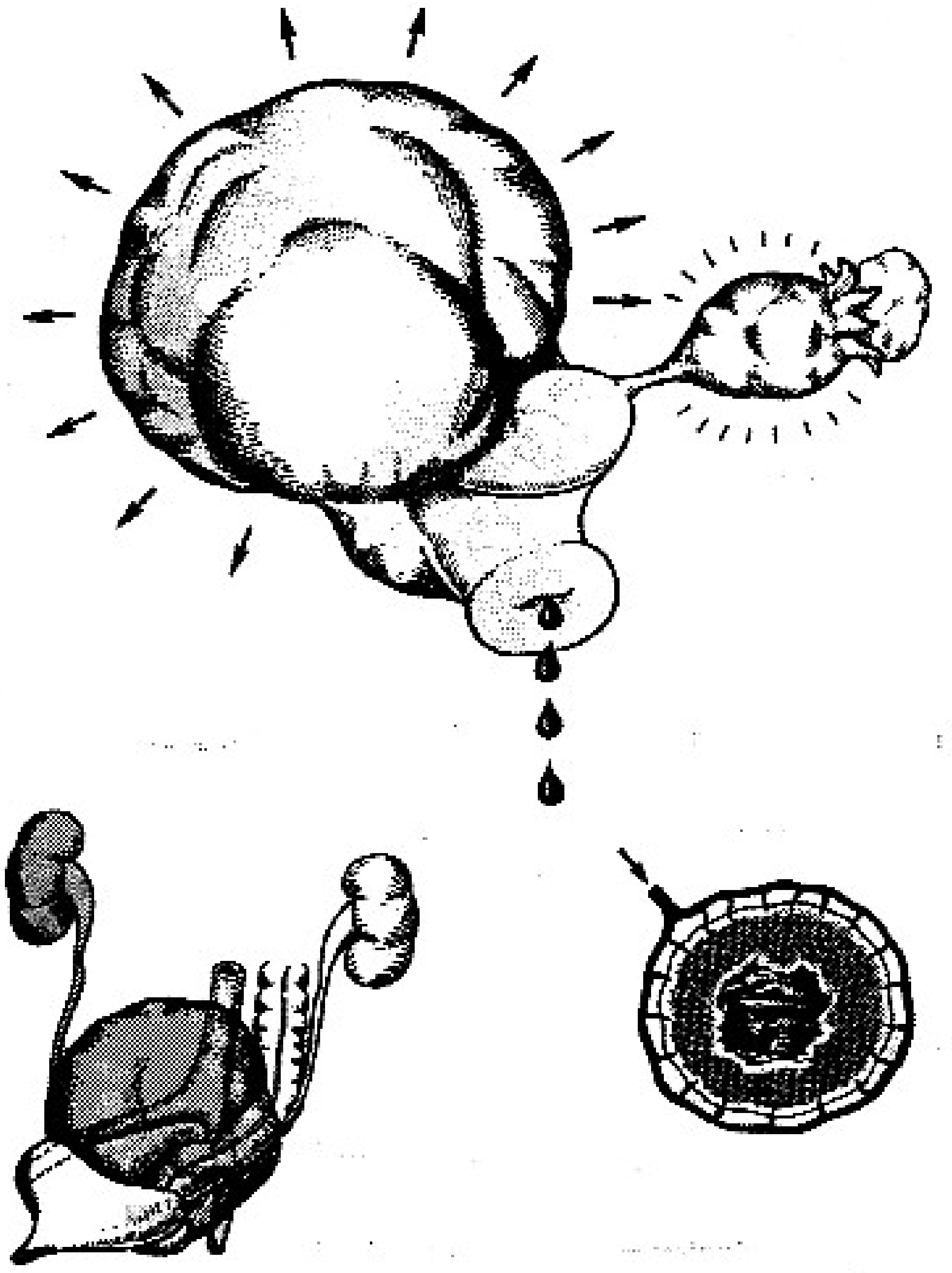
Evoluţia naturală a fibromiomului, variabilă, se caracterizează prin creştere progresivă. Stadiul pelvin este de durată mare şi mult timp asimptomatic. Uneori, survin complicaţii. Acestea pot fi grupate în: complicaţii locale, generale, obstetricale şi postoperatorii.

Complicaţii locale:

- **hemoragia:** în general redusă sau medie, repetată; poate induce anemia cronică şi favoriza tulburări de coagulare în micul bazin;
- **infecţia:** se infectează mai ales fibromioamele submucoase, determinând endometrite, anexite cronice sau acute; infecţia fibromului se poate manifesta ca o necrobioză septică (gangrena) unui polip exteriorizat în vagin sau ca o supuraţie (foarte rară) cu modificarea stării generale şi locale (uter mărit, consistenţă moale, dureros, scurgeri purulente);
- **complicaţii vasculare:** interesează, în special, fibroamele subseroase sau interstiţiale şi pot determina edemul (creştere în volum, consistenţă moale) sau necrobioza aseptică (prin diminuarea vascularizaţiei, complicaţie caracteristică sarcinii asociată cu fibrom), parcelară sau masivă, tradusă clinic prin durere, diminuarea consistenţei, creştere în volum şi simptome generale;
- **degenerescenţe:** chistică (apariţia de cavităţi pline cu lichid în masa tumorală), calcară (după menopauză), hialină, grăsoasă, sarcomatoasă (0,1% până la 0,5% din toate cazurile cu fibromatoză);
- **complicaţii mecanice:** compresiuni pe ureter, vezică, rect; torsiunea, acută sau lentă, a fibromului pediculat sau torsiunea axială a uterului fibromatos; hemoragia prin ruptura unei vene superficiale de la nivelul tumorii; ocluzia intestinală (complicaţie foarte rară).

Complicaţii generale

De fapt, este vorba de un teren particular pe care pot evolua fibroamele şi de care trebuie să ţinem cont în perspectiva tratamentului şi a evoluţiei postoperatorii. Acest teren presupune asocierea următoarelor categorii patologice: obezitate, HTA, insuficienţă respiratorie, tulburări vasculare (venoase), tulburări ale echilibrului fluido-coagulant.



Fibromiomatoza uterină: complicații

Tratament

Conduita nu are un caracter anticauzal (nu este cunoscută etiologia). Posibilitățile terapeutice pot fi grupate în medicale și chirurgicale.

■ Tratament **medical**

Se adresează în special hemoragiei și diminuării volumului tumoral. Tratamentul medical folosește diverse preparate:

- **progestativele** de sinteză (progesteronul natural nu se folosește pentru că are perioada de înjumătățire prea scurtă); derivații de 19-norprogesteron se indică frecvent, în intervalul 14-25 al ciclului menstrual sau între zilele 5 și 24 (când are și condiția de contraceptiv); antecedentele trombo-embolice constituie o contraindicație);
- **Danazol** (steroid androgenic, antigonadotrop), administrat pentru tratarea menoragiilor, în doze de 200 mg/zi, din ziua 1, 3 cicluri; acest preparat este eficient dar, datorită efectelor androgenice, este puțin folosit;
- aparent paradoxal, **estrogenii** pot fi folosiți în hemoragiile grave datorită acțiunii hemostatice prompte, realizată printr-o creștere rapidă a

endometrului; poate fi folosit preparatul Premarin, o fiolă de 20 mg, 2 zile, în continuare realizându-se un ciclu estro-progesteronic;

– **Gestrinone (medicament antiestrogen)** pare a fi unul din cele mai promiţătoare forme de tratament hormonal;

– **analogii LHRH,** în administrare continuă, blochează secreţiile de FSH şi LH (pseudomenopauză), ovarul este pus în repaus iar concentraţiile estrogenice scad; acest tratament realizează, în primele 3 luni, o diminuare a volumului tumoral cu 50%, la aceasta adăugându-se efectele hemostatice; se citează efecte secundare asemănătoare unor manifestări menopauzale (valuri de căldură, osteoporoză); exemplificăm prin câteva preparate: **Buserelin, Goserelin, Histerelin, Leuprolide;** ele pot fi administrate subcutanat, sub formă de implante sau ca **spray nazal** (nu se administrează per os din cauza inactivării gastrice); tratamentul se poate prelungi până la 1 an; după încetarea tratamentului fibroamele îşi reiau creşterea; în aceste condiţii, utilizarea agoniştilor LHRH este indicată în realizarea scăderii volumului tumoral în perspectiva unor condiţii operatorii ameliorate, a unor rezultate în tratamentul infertilităţii sau ca tratament înainte de instalarea menopauzei în speranţa evitării chirurgiei; volumul tumoral iniţial pare a fi predictor al răspunsului clinic; cu cât acest volum este mai mare cu atât reducerea sa va fi mai semnificativă; posibilităţile actuale (şi viitoare) ale tratamentului medical oferă femeilor alte şanse decât chirurgia clasică. Agoniştii GnRH nu reprezintă soluţia definitivă în tratamentul fibromiomatozei;

– **Mifepristone este un steroid sintetic cu acţiuni antiprogesteronice,** antiglucocorticoide şi antiandrogenice; având o toleranţă mai bună decât agoniştii LHRH, acest preparat pare atractiv în obţinerea diminuării volumului fibroamelor.

Alte forme de tratament medical:

- uterotonice (Ergomet, Methergin);
- hemostatice simptomatice (Venostat, Dicynone) (în cazurile în care hemoragia persistă sau se accentuează se recurge la chiuretajul uterin;
- antianemice;
- tonice venoase (Cyclo 3).

■ Tratament **chirurgical**

Se adresează următoarelor categorii de cazuri:

– fibromioame voluminoase;

– fibromioame însoţite de hemoragii rebele la tratamentul medical sau cu simptomatologie dureroasă intensă;

– fibromioame complicate sau asociate cu leziuni maligne (cancer de col uterin sau cancer endometrial).

Intervenţiile trebuie să ţină cont de forma anatomo-clinică, vârstă, capacitate fertilă, leziuni asociate şi de caracteristicile „terenului chirurgical" individual.

Pot fi utilizate mai multe tipuri de tehnică:

– rezecţia histeroscopică se adresează fibromioamelor submucoase şi polipilor cu dimensiuni ce nu depăşesc 4 cm; această condiţie poate fi realizată prin tratament cu agonişti LH-RH; rezecţia poate fi făcută cu ajutorul laserului (cu CO2 sau argon) asociat unui histeroscop flexibil;

– miomectomia (chirurgia clasică) realizează extirparea tumorilor păstrând uterul şi anexele; rezecţia fibroamelor submucoase poate fi făcută laparoscopic şi histeroscopic ;

– tratamentul conservator este marcat de riscul necesităţii intervenţiilor ulterioare impuse de creşterea fibroamelor restante; avantajul laparoscopiei operatorii este că, în cazuri selectate, poate înlocui laparotomia; miometrectomia este intervenţia prin care se rezecă porţiuni de miometru împreună cu fibroame interstiţiale prezervând miometrul, endometrul, anexele în ideea conservării capacităţilor morfofuncţionale genitale; una din tehnici este miometrectomia sagitală Aburel;

– histerectomia, extirparea uterului, poate fi limitată (subtotală) sau totală, în funcţie de vârstă, topografia şi volumul tumorilor. Mulţi practicieni preferă, mai ales după vârsta de 40 de ani, histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, între alte motive pentru că evită posibilitatea dezvoltării cancerului de col şi/sau ovarian şi nu predispune la prolapsul domului vaginal. Pentru a evita efectele menopauzei (indusă chirugical) se practică terapia hormonală de substituţie.

Îngrijirile **postoperatorii** trebuie să ţină seama de eventualele complicaţii, în special cele din cadrul bolii tromboembolice (mobilizare precoce, hidratare corectă, tratament cu antibiotice sau/şi anticoagulante).

În timpul operaţiei cazariene este recomandată abţinerea de la executarea miomectomiei datorită dificultăţilor ce pot apărea în realizarea hemostazei.

O metodă relativ nouă este embolizarea circulaţiei ca alternativă a chirurgiei. Acţionează prin reducerea volumului tumoral şi prin diminuarea sângerărilor.

10

CANCERUL ENDOMETRIAL

Prof. Dr. Mihai Pricop

Considerații generale

Endometrul normal conține două elemente structurale majore, stroma şi glandele. Celulele glandulare produc receptori citoplasmatici pentru **E2**. Stimularea lor are ca rezultate proliferarea epiteliului glandular şi producerea glandelor. Efectele proliferative ale E sunt contrabalansate (premenopauză) de către P.

Stimularea estrogenică excesivă, frecvent asociată lipsei secreției ciclice de **P**, caracterizează femeile cu un risc crescut pentru cancerul endometrial.

Cancerul endometrial este cel mai comun tip al cancerului corpului uterin şi constituie cca **95%** din toate leziunile maligne ale acestui segment anatomic.

În unele zone geografice, cancerul corpului uterin este a 4-a formă de proces malign, după glanda mamară, pulmon şi colon şi este considerat **cel mai comun neoplasm** al tractului genital feminin.

Incidența cancerului endometrial a crescut în ultimii 50 de ani, aspect mai bine perceptibil în ultima perioadă.

„Profilul" unei paciente cu cancer endometrial este cel al unei femei **obeze,** cu **diabet zaharat** şi **hipertensiune,** aflată în postmenopauză şi care este nulipară, cu menarha precoce şi menopauza tardivă.

Acest tip de cancer este inclus în categoria cu prognostic **relativ favorabil** pentru că într-un număr mare de cazuri diagnosticul este pus în stadii precoce.

Sunt descrise două tipuri patogenice diferite de cancer endometrial.

Cel mai comun se dezvoltă în perioada perimenopauzală, la femei cu istoric de expunere la E, endogeni sau exogeni, nebalansați. În aceste cazuri, procesul debutează ca **hiperplazie endometrială** şi progresează spre carcinom.

Aceste tumori „estrogen-dependente" sunt mai bine diferențiate şi au un prognostic mai favorabil.

Celălalt tip se dezvoltă în cazuri unde nu se manifestă o sursă estrogenică de stimulare endometrială. Aceste cancere „**spontane**" nu se asociază cu hiperplazia, mai mult, se pot dezvolta pe endometru atrofic. Sunt mai puţin diferenţiate şi au prognostic mai rezervat. Cancerele „non-estrogen dependente" sunt mai frecvente la femei în vârstă (postmenopauză).

Factori de risc

Vârsta. Riscul legat de vârstă este analizat din mai multe puncte de vedere: vârsta cronologică, vârsta pubertăţii, vârsta menopauzei.

Menopauza naturală, instalată după 52 de ani, creşte riscul cancerului endometrial de 2,4 ori comparativ cu femeile la care menopauza se înregistrează înainte de 49 de ani, probabil ca rezultat al expunerii prelungite a endometrului la stimularea estrogenică în prezenţa ciclurilor anovulatorii.

Cancerul endometrial este, clasic, considerat o afecţiune caracteristică, cel puţin prin frecvenţă, postmenopauzei. Mai mult de 70% din cazuri se înregistrează după 50 de ani, cel mai mare număr de paciente între 50-59 de ani, vârsta medie fiind 61 de ani. Deşi această leziune se poate dezvolta şi în premenopauză, clinic este mai rar suspectată la femei cu vârste sub 45 de ani.

Precocitatea instalării menstruaţiei a fost asociată cu o creştere a riscului.

Paritatea. Nuliparele au riscul de 2-3 ori mai mare decât femeile ce au născut. Cea mai mare parte a investigaţiilor epidemiologice nu evidenţiază asocieri între riscul cancerului endometrial şi vârsta la prima sau ultima naştere. Opinia majoritară consideră că efectele protective sunt dependente de sarcinile la termen.

Infertilitatea *şi stările ce induc creşteri ale estrogenilor endogeni.* Estrogenii proveniţi din surse endogene, acţionând durate mari de timp în absenţa P, stimulează endometrul determinând hiperplazii de diferite grade, unele transformându-se carcinomatos. Infertilitatea a fost asociată cu o creştere moderată a riscului pentru cancer endometrial. Riscul este mai mare în cazul infertilităţii de cauză ovariană, situaţie similară celei ce induce riscul prin cicluri anovulatorii persistente (ovare polichistice, hiperplazie stromală corticală ovariană).

Obezitatea. Obezitatea este un factor de risc major pentru cancerul endometrial.

Relaţia între obezitate şi cancerul endometrial este explicată prin creşterea E periferici nebalansaţi. Sunt descrise şi mecanisme prin care obezitatea induce creşterea E endogeni:

- modificări în metabolizarea estrogenilor;
- creşterea producţiei periferice de E1 pornind de la A4;
- scăderea concentraţiilor proteinelor de legare.

Alte forme de patologie medicală. Diabetul zaharat creşte riscul de 1,3 până la 2,8 ori. Atât timp cât obezitatea este asociată cancerului endometrial şi tulburărilor metabolismului glucidic este greu ca aceşti factori să fie separaţi. Riscul reprezentat de anomaliile metabolismului glucidic este mai evident pentru femeile tinere. Alte forme de patologie medicală (hipertensiunea arterială, hipotiroidismul, colecistopatiile, artrita) au fost asociate unei creşteri a riscului dar nu există o argumentare consistentă în acest sens.

Contraceptivele orale şi contracepţia intrauterină

Utilizarea contraceptivelor orale combinate (COC) a fost asociată unei reduceri a riscului pentru cancer endometrial cu cca 50%. În contrast cu contracepţia orală, potenţialele efecte ale contracepţiei intrauterine şi sterilizării tubare asupra riscului cancerului endometrial au fost puţin studiate.

Riscul dezvoltării cancerului endometrial scade semnificativ în cazul femeilor ce au folosit contracepţia intrauterină.

Există studii experimentale şi clinice care sugerează mecanismele prin care DIU poate proteja faţă de riscul neoplaziei. Efectele ionilor de cupru şi modificările endometrului pot determina unele procese cum ar fi:

- inhibarea legării E şi P la receptorii celulari endometriali;
- scăderea concentraţiei sau sintezei receptorilor hormonali nucleari;
- alterarea proprietăţilor fizice ale ER şi PR.

Terapia hormonală de substituţie

Beneficiile terapiei hormonale de substituţie (THS) în prevenirea unor procese degenerative sau tratarea unor simptome în postmenopauză sunt binecunoscute şi nu pot fi negate.

Datele clinice şi epidemiologice susţin relaţia cauzală între TES de durată şi proliferările endometriale anormale în postmenopauză, modificări considerate a reprezenta principalul risc.

Riscul cancerului endometrial depinde de durata TES , doze, tipul estrogenilor utilizaţi. Indicarea TES pentru corectarea simptomelor menopauzei (durata 1 până la 5 ani) poate duce la o creştere a riscului multiplicată cu 3. Prevenirea osteoporozei şi afecţiunilor cardiace (durată mare a TES) creşte riscul de 10 ori.

Obligativitatea controlului prin biopsia endometrului, în prezenţa sângerărilor în cazurile ce primesc TES, reprezintă o practică bine stabilită. Datorită riscului cancerului endometrial, chiar şi fără sângerare, o evaluare anuală a endometrului este recomandabilă.

Numeroase publicaţii subliniază avantajul asocierii PS în scopul reducerii dezvoltării hiperplaziilor. Durata minimă a administrării PS este de 12-14 zile.

Tratamentul cu tamoxifen

Cu tot efectul benefic al TAM în tratamentul cancerului mamar, mecanismul său de acțiune estrogen agonist- antagonist anticipează efectele adverse în utilizările pe termene lungi. Cum s-a citat, de interes major este considerat potențialul efect carcinogenic asupra țesutului endometrial.

Toate femeile ce utilizează terapia cu TAM trebuie să beneficieze de cel puțin un examen ginecologic anual şi să fie avertizate în legătură cu obligativitatea raportării oricărei sângerări vaginale.

Creşterea grosimii endometrului, determinată prin sonografie transvaginală, probează proliferarea. Supravegherea cazurilor este necesară desigur, şi în afara episoadelor hemoragice.

Cercetările efectelor TAM, administrat în doze de 20 mg/zi, nu constată creşteri al incidenței carcinomului endometrial. Trebuie subliniat că această opinie nu este unitară.

Hiperplazia endometrială

Hiperplaziile endometriale reprezintă un spectru de modificări morfologice şi biologice ale glandelor şi stromei endometriale înglobând aspecte variabile de la fiziologice exagerate la carcinom in situ. Modificările incluse sub genericul „hiperplazie endometrială" sunt:

- hiperplazia **simplă (chistică)**: este un aspect benign indus de un stimul estrogenic de mică intensitate;
- hiperplazia **complexă (adenomatoasă)**: aspect aparent hiperactiv dar benign, indus de un stimul estrogenic intens; hiperplaziile simple şi complexe pot prezenta atipii citologice;
- hiperplazia **atipică**: este o leziune precanceroasă autentică, ce se caracterizează prin proliferare şi aglomerare glandulară, sinuozități; atipiile celulare constau în prezența nucleilor rotunjiți, hipercromatici, cu polaritate pierdută; epiteliul atipic are posibilități semnificative (30%) de a progresa spre carcinom şi poate coexista cu adenocarcinoame deja constituite.

Atipia celulară poate fi cel mai bun indicator pentru creşterea riscului progresiei spre carcinom.

Terapia cu progestative este foarte eficientă în combaterea hiperplaziilor endometriale fără atipie şi mai puțin activă în hiperplaziile atipice.

După vârsta de 40 de ani, în cazurile cu hiperplazii adenomatoase medii sau severe, tratamentul poate consta în histerectomia totală.

Alți factori de risc

Fumatul a fost asociat unei reduceri moderate şi independente a riscului cancerului endometrial. Au fost sugerate 3 mecanisme prin care ar putea fi explicat acest efect:

- reducerea titrurilor E în faza luteală;
- instalarea precoce a menopauzei;
- diferenţe în metabolizarea E (comparativ cu nefumătoarele).

Factorii dietetici. Asocierea obezității cu un risc pentru cancerul endometrial sugerează faptul că dieta, în special aportul energetic, poate fi incriminată. Această asociere ar fi valabilă în special pentru grăsimi şi mai puţin pentru caloriile furnizate de proteine sau hidraţi de carbon.

Rasa şi istoricul familial. La femeile de culoare mortalitatea este excesivă şi în raport cu caracteristicile comportamentale şi medicale corelate cu starea socio-economică, distribuţia factorilor de risc, biologici şi genetici în această categorie de populaţie. Între factorii de risc a fost inclus istoricul de cancer mamar sau colon şi istoricul familial de cancer mamar, ovarian sau al colonului.

Istoria naturală

Concepţia modernă, bazată pe progresele biologiei moleculare, este cea conform căreia carcinomul se dezvoltă în urma acumulării unei serii de alterări genetice ce incriminează activarea protooncogenelor şi inactivarea genelor supresoare tumorale.

a) Activarea protooncogenelor

În carcinomul endometrial s-a propus implicarea activării unor protooncogene dar cunoştinţele sunt limitate. O serie de observaţii sugerează că amplificarea oncogenelor ***c-erbB-2, c-myc*** şi ***c-fms*** ar avea valoare predictivă pentru adenocarcinoamele endometriale biologic agresive.

b) Inactivarea genelor supresoare

Gena ***p53*** este localizată pe cromozomul 17p13 şi codifică o proteină ce exercită un control negativ în proliferarea celulară. Anomaliile genei *p53* ar putea fi un moment cheie în carcinogeneza endometrială. Carcinogeneza endometrială a mai fost pusă în legătură cu genele ***DCC*** şi ***RB***.

Screening şi detectare precoce. Nu dispunem de studii importante privind testarea eficienţei screening-ului (femei asimptomatice) în cancerul endometrial.

Femeile cu sângerări apărute în postmenopauză trebuie evaluate în perspectiva cancerului endometrial recunoscând că numai 10% pot avea leziuni maligne endometriale (mare parte din sângerări au ca suport endometrul atrofic).

În mod normal, endometrul postmenopauzal este subţire şi atrofic dar hiperplaziile sau cancerul endometrial produc îngroşarea.

Grosimea de 4 mm sau mai mică (ambele straturi ale endometrului) poate fi corelată cu endometrul atrofic, evidenţiat prin biopsie.

Examinarea sonografică este costisitoare şi utilizarea sa ca metodă de screening este prohibitivă.

Practicarea histeroscopiei este convenabilă din punct de vedere tehnic. Asocierea cu biopsia, permite o importantă reducere a costurilor în raport cu practicarea chiuretajului tradiţional.

Efectuarea testului Papanicolaou este neadecvată.

Rezultatele tratamentelor aplicate în cancer depind de aspecte în relaţie cu tumora (stadiu, diferenţiere, diseminare), pacienta (vârstă, factori genetici, boli concomitente), practica medicală (screening, metode de diagnostic, tactica terapeutică, mijloace tehnice).

Idealul ar fi atins prin realizarea controalelor la fiecare femeie după 35 de ani (col uterin), 45 ani (sân), 55 ani (ovar, endometru).

Simptome şi diagnostic. Evaluare preterapeutică

- **Sângerările** perimenopauzale trebuie abordate totdeauna cu seriozitate şi investigate atent. Suspectarea cancerului în premenopauză devine obligatorie când sângerările sunt persistente sau recurente, mai ales când există factori de risc.

Sângerările uterine survenite în postmenopauză sunt categoric anormale (cu singura excepţie a hemoragiilor iatrogene, privative, în cadrul THS). Cu cât vârsta creşte, cu atât posibilitatea explicării sângerării prin carcinom este mai mare. Pacientele din acest grup vor fi obiectul obligativităţii stabilirii cauzei sângerării, în special în contextul existenţei factorilor de risc.

Exceptând hemoragia uterină, simptom patognomonic în menopauză, pot fi înregistrate simptome mai puţin frecvente precum hidroreea, leucoreea cu aspect sanguinolent, piometria sau durerile (simptom tardiv, martor al invaziei pelvine).

- **Anamneza** va înregistra antecedentele obstetricale şi ginecologice semnificative: istoric familial, tulburări menstruale, infertilitate, tratamente hormonale anterioare sau în curs, intervenţii chirurgicale, alte situaţii cu valoare de factor de risc.
- **Examenul clinic general** va stabili tipul constituţional, eventuale afecţiuni generale (obezitate, diabet, HTA, patologie tiroidiană) cu importanţă pentru contextul biologic al cancerului endometrial.
- **Realizarea examenului ginecologic** poate întâmpina dificultăţi (hipotrofie legată de vârstă, obezitate). Inspecţia cu valvele (speculum) poate constata

aspectul normal al colului uterin, prezența sângerării cu punct de plecare endouterin, eventuale semne de „impregnare" estrogenică nejustificate în raport cu vârsta.

- **Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdominală** trebuie să furnizeze relații privind: mărimea, mobilitatea şi consistența uterului, formațiuni anexiale, indurații la nivelul fundurilor de sac vaginale. Uterul poate avea volum crescut dar, adesea, este de volum normal.

Examene complementare

Biopsia endometrului este metoda de elecţie în realizarea diagnosticului cancerului endometrial.

Orice femeie cu sângerare în postmenopauză sau orice femeie peste 40 de ani care prezintă factori de risc sau sângerări uterine neregulate trebuie să beneficieze de BE în scopul excluderii hiperplaziilor sau cancerului endometrial.

Stenoza colului, infecţia, sarcina constituie contraindicații. În cazurile în care canalul cervical nu poate fi forat şi există elemente serioase de suspiciune se poate indica aşa-numita „histerectomie-biopsie".

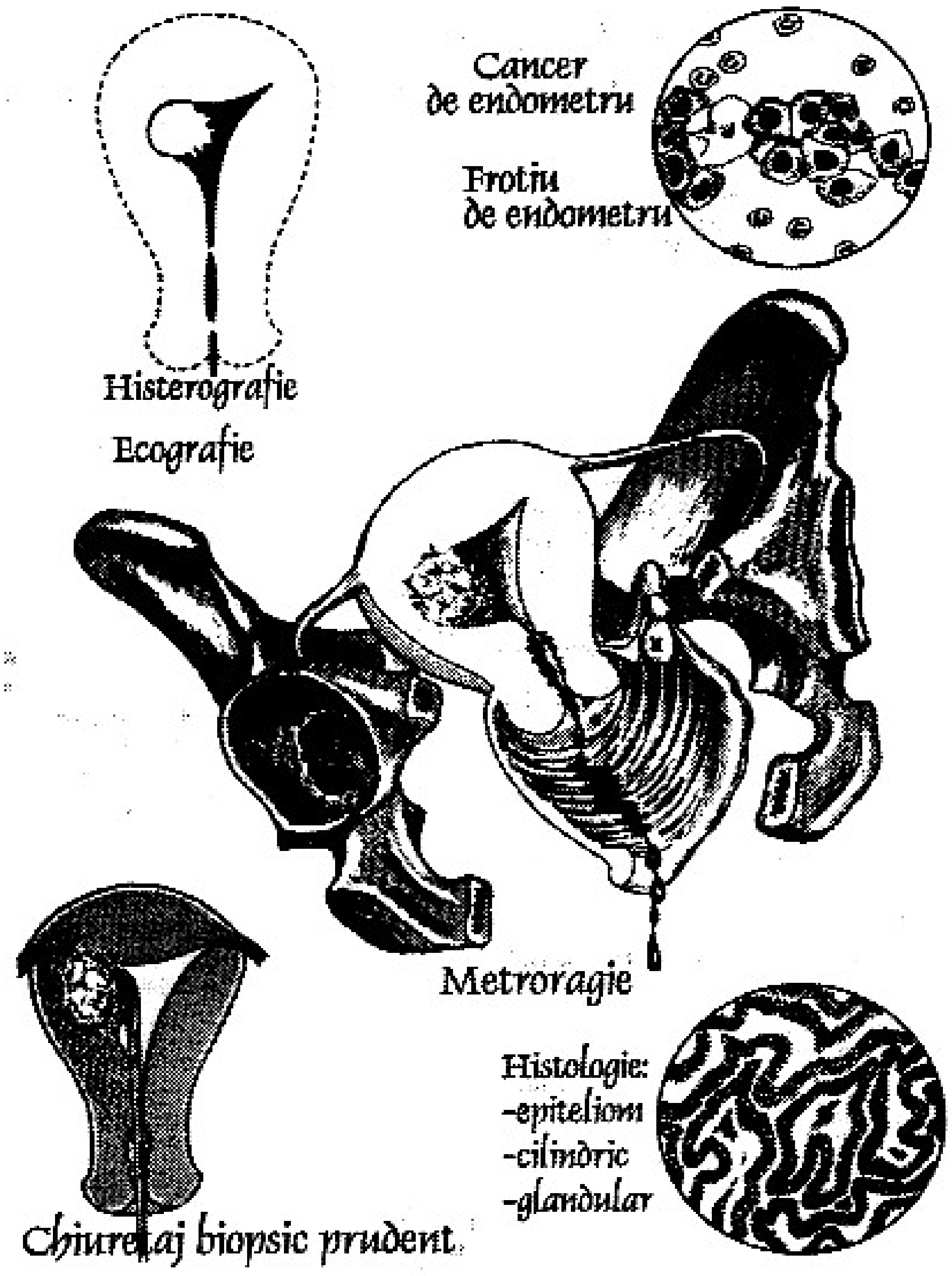
Histeroscopia este metoda ce evaluează sediul şi extinderea leziunii, vizualizează orificiile tubare, istmul şi canalul cervical.

Acest examen, atraumatic, realizabil în servicii ambulatorii, asigură o imagine panoramică a cavității uterine asigurând localizarea leziunii şi limitele sale.

Inspectat histeroscopic, carcinomul se poate prezenta ca o leziune vegetantă, friabilă, hemoragică sau sub forma unei leziuni polipoide. Histeroscopia permite efectuarea de biopsii dar nu poate da informații în legătură cu invazia muşchiului uterin.

Sonografia vaginală este o tehnică utilă pentru evaluarea endometrului şi un mijloc pentru realizarea diag-nosticului precoce în adenocarcinom. Măsurarea grosimii endometrului este, deci, o metodă de diagnostic în anomaliile endometriale. Grosimile de 8 mm (premenopauză) au fost propuse ca valori orientative în perspectiva evaluărilor suplimentare. Grosimea de 4 (5) mm reprezintă o limită acceptabilă pentru depistarea cancerului endometrial în postmenopauză.

Citologia cervico-vaginală este o metodă lipsită de utilitate pentru că 30-50% din cazurile cu adenocarcinom au aceste teste cu rezultate normale.


Cancer de endometru
Frotiu de endometru
Histerografie
Ecografie
Metroragie
Histologie:
-epiteliom
-cilindric
-glandular
Chiuretaj biopsic prudent

Cancerul endometrial - diagnostic

Diagnostic diferențial

Se consideră că numai 10% din femeile cu sângerări uterine în postmenopauză au cancer endometrial. Cauzele sângerărilor pe cale vaginală pot fi genitale (uterine sau extrauterine) sau nongenitale.

Leziunile traumatice vaginale sau cervicale, în special pe mucoase atrofice, pot produce sângerări. Carcinomul colului, polipii cervicali (care pot coexista cu cei endometriali) pot fi surse de hemoragie ce trebuie diferențiate de sângerările intrauterine.

Cancerul tubar, unele tumori ovariene pot constitui, de asemenea, elemente ce pretează la diferențiere prin simptomul hemoragic şi chiar prin contextul general al dezvoltării acestor procese (cu frecvențe mult mai reduse).

Polipii endometriali (2-12% din sursele de sângerare postmenopauzală) pot fi evidențiați utilizând histeroscopia şi sonografia transvaginală. Polipii endometriali sunt mai frecvent diagnosticați la vârste cuprinse între 40 şi 55 ani.

Hiperplazia endometrului se dezvoltă la cca 5-10% din pacientele ce utilizează TES. Biopsia endometrului trebuie făcută anual sau atunci când apar sângerări nejustificate prin TES.

Evaluarea preterapeutică

În realizarea diagnosticului, aspectul final este cel al stabilirii extensiei bolii. Planificarea tratamentului trebuie să aibă obligatoriu în vedere factori importanţi precum: volumul tumoral, gradul invaziei miometriale, diseminarea cervicală, extensia extrauterină (parametre, anexe, ganglioni), invazia organelor la distanţă.

O serie de date sunt necesare evaluării „terenului chirurgical”:

- radiografia toracică (status cardio-respirator, metastaze pulmonare);
- electrocardiograma;
- teste funcţionale hepatice, renale;
- testarea metabolismului glucidic (eventuala echilibrare a diabetului);
- analiza completă a sângelui;
- examene urinare.

Categorie de investigaţii ce se practică atunci când există simptome evocatoare sau examenul fizic sau testele de laborator le impun:

- cistoscopia, sigmoidoscopia, examenul baritat;
- urografia intravenoasă;
- tomografia computerizată abdominală şi pelvină;
- ultrasonografia şi RMN pot fi indicate pentru a aprecia invazia miometrială şi pe cea ganglionară.

Stadializarea

Stadializarea clinică, recomandată de FIGO în 1971, poate fi aplicată pacientelor care nu sunt candidate pentru tratament chirurgical.

Spre deosebire de alte cancere, majoritatea cazurilor cu adenocarcinom endometrial beneficiază de tratament chirurgical în momentul diagnosticului. Procentajul cazurilor operate a crescut. În anii ’90, aproximativ 90% din cazurile diagnosticate în stadiul I sunt operate.

Majoritatea pacientelor cu diagnosticul de cancer endometrial pot fi încadrate în **stadializarea FIGO 1988.**

STADIUL I - tumoră limitată la corpul uterin
a - tumoră limitată la endometru (absenţa invaziei miometriale)
b - invazie miometrială ≤ 50%
c - invazie miometrială > 50%

STADIUL II - tumoră extinsă la colul uterin
a - invazia glandelor endocervicale
b - invazia cervicală stromală

STADIUL III - diseminare regională pelvină
a - tumora invadează seroasa şi/sau anexele şi/sau citologie peritoneală pozitivă
b - metastaze vaginale
c - metastaze ganglionare pelvine sau paraaortice

STADIUL IV
a - invazia mucoasei vezicale sau rectale, confirmată prin biopsie
b - metastaze la distanţă

Procedeul stadializării chirurgicale trebuie să includă:

- recoltarea de probe (fluid peritoneal sau spălătură cu soluţie salină) pentru analiza citologică;
- explorarea pelvisului şi abdomenului cu biopsierea leziunilor suspecte a fi metastaze, biopsia marelui epiploon;
- histerectomie totală cu anexectomie bilaterală;
- aprecierea volumului tumoral, extensia spre col, profunzimea invaziei miometriale;
- gradul diferenţierii şi invazia miometrială pot fi apreciate prin examen extemporaneu;
- limfadenectomie selectivă (pelvină, paraaortică).

Utilizarea stadializării chirurgicale urmează exemplul cancerului ovarian, în care o evaluare mai plină de acurateţe conduce clinicianul către opţiunea terapeutică optimă. În mod cert, stadializarea clinică a cancerului endometrial subestimează extensia bolii.

Forme histologice

Clasificarea ISGP/WHO a carcinoamelor endometriale se bazează în primul rând pe tipul celular al tumorii. Prezentăm formele:

- adenocarcinom endometrioid
  A. tipul standard
  B. variante:
  1. diferenţiere scvamoasă
  2. tipul viloglandular
  3. tipul secretor
- adenocarcinom mucinos
- adenocarcinom seros papilar
- adenocarcinom cu celule clare

Majoritatea adenocarcinoamelor endometriale sunt cu grad 1 de diferenţiere şi prognostic favorabil.

Adenocarcinomul **mucinos** este o formă rară (5%). Este mai frecvent în cazurile care au făcut tratament cu TAM sau PS. Prognosticul este favorabil.

Adenocarcinomul **seros papilar** este relativ rar (3-4%). Aproape exclusiv, această formă este observată la femei în vârstă (65-75 ani). Prognosticul este mult mai rezervat decât al formei endometrioide tipice.

Adenocarcinomul **cu celule clare** deţine cca 5% din cancerele endometriale. Se diagnostichează aproape exclusiv în postmenopauză. Prognosticul este rezervat.

Tratamentul chirurgical

Histerectomia totală (abdominală) cu anexectomie bilaterală este principalul mijloc terapeutic al cancerului endometrial.

Anexele se extirpă deoarece pot fi sediul metastazelor microscopice iar riscul cancerului ovarian este crescut.

După extirpare, uterul va fi secţionat şi vor fi explorate: volumul tumorii, profunzimea invaziei în miometru, extinderea spre zona istmo-cervicală. Informaţiile obţinute prin această explorare şi cele suplimentare (citologie, histologia preoperatorie, ultrasonografia, RMN, evaluarea extemporanee) orientează tactica în privinţa executării limfadenectomiei (ganglionii iliaci externi, obturator, iliaci comuni, aortici inferiori).

Limfadenectomia

Invazia ganglionară este considerată a fi cel mai important factor prognostic în influenţarea terapiei postoperatorii. Importanţa cercetării ganglionilor este deplin confirmată iar limfadenectomia poate fi asociată fără a creşte semnificativ morbiditatea.

Tratamentul în stadiile I şi II

Cel mai important principiu terapeutic este cel al adoptării unei tactici selective în funcţie de factorii de prognostic. În stadiul I, grad 1, terapia chirurgicală se poate rezuma la histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Pentru că frecvenţa invaziei limfatice creşte în gradele 2 şi 3 (11%, respectiv 27%) se sugerează completarea tacticii cu limfadenectomia.

Numărul real al cazurilor din **stadiul II** este relativ redus.

Diferenţierea între invazia cervicală şi o tumoră cervicală independentă poate fi demarcată decisiv prin studiul histologic.

Incidenţa metastazelor în ganglionii pelvini este, în acest stadiu, crescută, motiv pentru care protocolul terapeutic trebuie să includă aceşti ganglioni.

Chirurgia este obligatorie şi, când poate fi realizată, se recomandă a fi radicală (colpohisterectomie lărgită şi limfadenectomie pelvină). Anumite categorii de cazuri nu pot beneficia de realizarea acestei tehnici (femei cu vârste înaintate, obeze sau cu patologie medicală ce creşte riscul operator).

Cazurile inoperabile din motive medicale sunt tratate prin iradiere exclusivă.

Tratamentul în stadiile III şi IV

Frecvenţa acestor cazuri este de 7-10% din totalul cancerelor endometriale şi se caracterizează prin evidenţe clinice ale invaziei parametrelor, anexelor, vaginului sau cavităţii peritoneale.

Terapia **stadiului III**

Exceptând pacientele cu afectare parametrială, histerectomia totală cu anexectomie bilaterală poate fi realizată. Radioterapia postoperatorie este necesară. Asocierea tratamentului sistemic poate ameliora supravieţuirile.

În **stadiul IV**, reducerea tumorală chirurgicală agresivă poate contribui la ameliorarea supravieţuirilor.

Tratamentul recurenţelor

Între cazurile tratate pentru stadii precoce ale cancerului endometrial aproximativ 25% vor prezenta recurenţe. Frecvenţa recurenţelor este variabilă. Utilizarea iradierii pelvine postoperatorii a determinat o scădere semnificativă a recidivelor locale.

Mai mult de 50% dintre recurenţe se manifestă în primii 2-3 ani.

Este evident că prezenţa recurenţelor se află în strânsă relaţie cu existenţa factorilor de risc (invazia miometrială peste 50%, gradul 3 de diferenţiere, forme histologice agresive).

- Recurenţele vaginale reprezintă 1/3 din totalul recidivelor. Ele pot fi „înalte" (grefe neoplazice produse în momentul actului chirurgical) sau „joase" (rezultate în urma diseminării limfatice).
- Recurenţele pelvine deţin o altă treime. Pot interesa vezica sau rectul şi sunt explicate de grefe peritoneale ce preced tratamentul.

Cele mai comune sedii ale metastazării extrapelvine sunt pulmonul, ganglionii aortici, supraclaviculari şi inguinali, ficatul, creierul, vasele. Recidiva locală se manifestă cel mai frecvent prin sângerare vaginală. Recurenţa pelvină se suspectează în cazurile cu dureri pelvine. Chirurgia poate fi o opţiune terapeutică în recurenţele voluminoase, pelvine şi abdominale, unde rezecţia poate fi realizată asigurând un control local al bolii.

RT este o metodă ce trebuie indicată în recurenţele locale şi regionale apărute după tratamentul chirurgical. În mod curent, PS sunt recomandate ca tratament iniţial pentru toate pacientele cu boală recurenţială.

Ineficienţa hormonoterapiei este o indicaţie pentru chimioterapie.

Cisplatinul şi Doxorubicina se consideră a fi cele mai eficiente.

Controlul postterapeutic este asigurat, în cele mai bune condiţii, de către ginecolog. Ritmul poate fi stabilit la intervalul de 1 an; pentru cazurile cu un risc crescut, la 6 luni.

Radioterapia

RT deţine un loc important în cancerul endometrial. Această metodă poate fi folosită:

- postoperator, direcţionat pentru ganglionii pelvini, paraaortici şi vagin;
- ca unic tratament în cazurile inoperabile (din motive medicale);
- în stadiile III, IV cu boală avansată local.

Tratamentul chirurgical (primar) urmat (sau nu) de RT reprezintă cea mai răspândită tactică terapeutică în formele incipiente ale cancerului endometrial. Tratamentul adjuvant standard pentru cazurile stadializate chirurgical şi cu ganglioni pozitivi rămîne RT pelvină deşi, poate părea rezonabilă şi o terapie mai agresivă.

În cazurile inoperabile, RT poate fi utilizată ca metodă exclusivă în obţinerea controlului loco-regional.

Hormonoterapia

Agenţii progestativi sintetici constituie cel mai comun tratament sistemic, având o rată de răspuns de 30-35%.

Probabilitatea răspunsului la tratamentul hormonal pare a fi în relaţie cu gradul histologic şi cu prezenţa PR.

Tratamentul cu PS se bazează pe inhibarea prolife-rărilor endometriale induse de estrogenii nebalansaţi.

Cele mai frecvent utilizate preparate sunt: Depot-Provera (medroxiprogesteron), 400 mg, i.m. săptămânal, Provera (medroxiprogesteron oral), 150 mg/zi, Megace (medro-xiprogesteron acetat), 160 mg/zi.

Terapia se continuă atât timp cât nu se constată progresia bolii, situaţie în care se renunţă şi se indică chimioterapia.

Dincolo de indicaţia princeps a terapiei cu PS (boala metastatică) şi având în vedere acţiunea acestor substanţe s-a pus problema utilizării lor adjuvante, postoperator, în speranţa reducerii riscului recurenţelor.

Chimioterapia

Chimioterapia poate fi indicată în 3 categorii de cazuri cu cancere endometriale: stadiile III-IV, boala recurentă şi cazurile cu un risc mare datorită factorilor de prognostic nefavorabili (carcinom papilar seros, carcinom adenoscvamos, carcinom cu celule clare, tumori mixte, invazie în mai mult de 2 ganglioni, ţesut tumoral rezidual).

Cei mai activi agenţi terapeutici sunt Doxorubicina, Cisplatin şi Carboplatin.

Factorii de prognostic

Stadiul

Stadiul este cel mai semnificativ factor în influenţarea supravieţuirilor.

La 5 ani, în stadiul IA, supravieţuirile au fost raportate a fi 93,8%, în stadiul IB 91,4%, în stadiul IC 75%.

Tipul histologic

Într-o retrospectivă a 388 cazuri de cancer endometrial tratate la clinica Mayo, au fost constatate 13% tipuri histologice puţin comune (seros papilar, cu celule clare, adenoscvamoase, nediferenţiate).

Comparativ cu 92%, supravieţuirile în adeno-carcinoame, rata supravieţuirilor acestor cazuri a fost numai 33%.

Gradul histologic

Gradul diferenţierii este în strânsă relaţie cu prognosticul.

Cazurile cu tumori de gradul 3 prezintă recurenţe cu o frecvenţă de 5 ori mai mare decât cele cu grade 1, 2 de diferenţiere.

Invazia miometrială

Accentuarea invaziei musculare este asociată creşterii posibilităţii diseminării extrauterine şi recurenţelor. Rata supra-vieţuirilor scade cu creşterea profunzimii invaziei miometriale.

Cel mai sensibil indicator al efectului invaziei miome-triale asupra ratei supravieţuirilor este distanţa limitei tumoră-miometru faţă de seroasa uterină. Dacă această limită este de mai puţin de 5 mm de suprafaţa peritoneală riscul recurențelor și diminuării supraviețuirilor este mai mare decât în cazurile în care această distanță este mai mare.

Invazia ganglionilor limfatici

În general, invazia ganglionară reprezintă un factor prognostic negativ major. Diseminările în ganglionii pelvini sunt în relație cu alți factori de prognostic: absența PR, volumul tumoral important, invazia miometrială profundă.

De aceea, disecția ganglionilor pelvini poate fi individualizată pe baza valorii predictive a diametrului tumoral în asociere cu invazia miometrială.

Extensia istmo-cervicală

Cât timp tumora rămâne localizată la nivelul corpului uterin, prognosticul este favorabil. Invazia istmului și/sau colului determină creșteri ale riscului metastazelor limfatice, bolii extrauterine și recurențelor.

Vârsta

În general, femeile mai tinere au un prognostic mai bun decât cele vârstnice.

11

TUMORILE OVARULUI

Dr. Dragoş Aursulesei

Generalităţi

În timpul perioadei reproductive proporţia cea mai mare a tumorilor pelvine aparţine ovarelor, iar dintre acestea peste 85% sunt benigne.

Datorită complexei sale dezvoltări histologice şi embriologice ovarul, poate fi sursa unei mari varietăţi tumorale, benigne sau maligne. Tumorile ovarului reprezintă una din cele mai dificile probleme ale patologiei ginecologice.

Glanda este formată din 3 fracţiuni histologice ce se intrică, fiecare putând fi suport pentru dezvoltarea tumorilor:

- fracţiunea mezenchimală primitivă (cuprinde epiteliul germinativ, albugineea, cripte şi chişti),
- fracţiunea mezenchimală de origine mezonefrotică (stroma),
- fracţiunea germinală, determinată genetic (celule germinale primitive).

Cele mai frecvente tumori ovariene sunt tumorile epiteliale, care sunt primar chistice. Tumorile stromale sunt, în general, solide. Există şi combinaţii între cele două tipuri.

Problema practică esenţială ridicată de o tumoră de ovar este stabilirea caracterului său benign sau malign. Diagnosticul de certitudine este cel histologic.

Tumora malignă prezintă două aspecte microscopice esenţiale:

- Atipii celulare şi activitate mitotica intensă;
- Invazia stromei de către elementele epiteliale.

Absenţa ultimului aspect (în prezenţa anaplaziilor) plasează tumora la graniţa benign-malign („borderline tumours”).

Clasificare

Se face pe baza mai multor criterii:

1. *Aspecte clinice* (consistenţă: tumori chistice, tumori solide; evoluţie: benigne, maligne);

2. *Funcționalitate endocrină* (inducerea sindroamelor de feminizare sau masculinizare):

- Active din punct de vedere endocrin (tumori de granuloasă, arenoblastom, ginandroblastom);
- Inactive din punct de vedere endocrin (fibrom, tumora Brenner- ultimul tip tmoral se poate, totuşi, însoți de un sindrom endocrin de feminizare sau masculinizare

3. Din clasificarea *histologica* a tumorilor de ovar acceptată de OMS în 1973 desprindem următoarele categorii de **tumori benigne:**

I. Tumori epiteliale comune:

- Tumori seroase
  - Chistadenom
  - Chistadenom papilar
  - Papilomul de suprafață
  - Adenofibromul
  - Chistadenofibromul
- Mucinoase
  - Chistadenom
  - Adenofibromul
  - Chistadenofibromul
- Tumori endometrioide
  - Adenom
  - Chistadenom
  - Adenofibrom
  - Chistadenofibrom
- Tumori cu celule clare (mezonefroide): adenofibrom
- Tumora Brenner
- Tumori mixte epiteliale

II. Tumori ale mezenchimului din cordoanele sexuale:

- Tumori din grupul fibrotecal
  - Tecom
  - Fibrom
- Tumorile cu celule Sertoli-Leydig bine diferentiate
  - Androblastom tubular – tumori cu celule Sertoli (adenomul tubular Pick);
  - Androblastom tubular cu celule lipidice
  - Tumori cu celule Sertoli şi Leydig
  - Tumori cu celule Leydig

III. Tumori cu celule lipidice

IV. Tumori cu celule germinale

- Disgerminomul
- Teratomul matur (chistul dermoid) sau cu derivate tisulare specializate (struma ovarii-tumora ce conține țesut tiroidian);

V. Gonandroblastom

VI. Leziuni pseudotumorale:

Luteomul de sarcină
Hiperplazia stromei ovariene şi hipertecoza
Edemul masiv
Chist folicular solitar şi chist congenital
Ovar polichistic
Corpi galbeni multipli
Endometrioza
Chisturi simple
Leziuni inflamatorii
Chisturi paraovariene

Tumorile chistice benigne

Simptome. Diagnostic clinic. Evoluție

Tumorile ovariene sunt în general asimptomatice, simptomele putând apărea numai în cazul unor tumori mari sau în cazul compicațiilor acestora.

Principalele simptome sunt:

- durerea pelvină;
- tulburări de menstruație: amenoree, menometroragii;
- tulburări urinare: polachiurie, disurie;
- tulburări digestive: constipație, balonări postprandiale, senzație de plenitudine.

Examenul clinic cuprinde examenul abdominal, examenul vaginal cu valve, examenul vaginal digital, respectiv tuseul rectal.

Palparea abdomenului decelează doar tumorile de ovar ce depăşesc marginea superioară a simfizei pubiene. Astfel obținem date referitoare la:

- localizarea tumorii: fosa iliacă stângă sau dreaptă;
- consistența tumorii: chistică, renitentă, dură;

– mobilitatea: tumorile ovariene benigne sunt mobile; mobilitatea poate fi redusă în cazul chisturilor paraovariene dezvoltate în ligamentul larg, prezenţei aderenţelor, coexistenţei endometriozei.

– sensibilitatea: tumorile ovariene benigne sunt nedureroase, durerea apărând secundar unei complicaţii.

– ascita este de obicei întâlnită în tumorile ovariene maligne, singura excepţie fiind reprezentată de sindromul Demons-Meigs (fibrom ovarian asociat cu ascita şi hidrotorax drept). Clinic, ascita se identifică prin percuţie: matitate cu concavitatea în sus, deplasabilă pe flancuri, spre deosebire de tumorile voluminoase cu dezvoltare abdominală în care matitatea este cu concavitatea în jos, nedeplasabilă, cu sonoritate pe flancuri.

– examenul vaginal digital stabileşte originea anexială a tumorii. Sediul anexial este stabilit pe baza următoarelor criterii:

- existenţa unui şanţ de delimitare între tumora de ovar şi marginea uterului;
- mişcările imprimate uterului nu sunt transmise formaţiunii, excepţie făcând tumorile aderente

În funcţie de *volumul tumorii*, se descriu 2 stadii:

A. **Stadiul pelvin**. Se traduce prin prezenţa unei formaţiuni parauterine, percepută prin fundurile de sac vaginale laterale, mai rar posterior sau anterior, separată de uter şi independentă de el; formaţiunea este sferică sau ovoidală, consistenţa elastică sau renitentă, eventual cu zone dure, netedă sau boselată, mobilă şi nedureroasă; tumora este frecvent unilaterală; uneori, uterul este deplasat de partea opusă masei ovariene;

B. **Stadiul abdominal**. Este mai rar întâlnit astăzi; la inspecţie, se poate constata o deformare a peretului abdominal în hipogastru sau/şi spre regiunea ombilicală (rar în totalitate), uneori, circulaţie colaterală; formaţiunea este renitentă, bine delimitată, mobilizabilă sau nu; EVD este mai puţin important (poate fi perceput polul inferior al tumorii şi identificat uterul). Tumorile abdominale pot determina prin tulburari de compresie fenomene subocluzive, tulburări digestive, dispnee, edeme ale membrelor inferioare, iar în stadii neglijate, insuficienţă cardiacă, uremie, caşexie.

În raport cu *funcţionalitatea endocrină*: tumorile active din punct de vedere endocrin pot induce sindroame endocrine de tip masculinizant sau feminizant.

a. *Tumorile masculinizante* (androgenosecretante) se caracterizează prin:

- amenoree (la femeile tinere);
- atrofia sânilor;
- hirsutism;

- hipertrofie clitoridiană.

b. *Sindromul de feminizare* (indus de tumori estroge-nosecretante) este reprezentat prin:

- pubertate precoce (izosexuală);
- tulburări menstruale;
- la femeile în postmenopauză: metroragii, troficitatea mucoaselor, gleră cervicală, procese neoplazice.

Există mai multe varietăți care au drept caracter anatomoclinic existența unor formațiuni uni- sau pluricavitare ocupate de un conținut cu caracter variabil.

Forme anatomoclinice:

- Tumori functionale ovariene

Chistul ovarian care persistă mai mult de 60 de zile (în condițiile unui ciclu menstrual normal) este considerat un chist organic. Dacă dispare în această perioadă, cu sau fără tratament medical, atunci este un chist funcțional.

1. Chistul folicular

Este frecvent întâlnit, cu dimensiuni între 3 și 8 cm. Apare la nivelul foliculilor incomplet dezvoltați datorită lipsei reabsorbției lichidului folicular. Clinic se manifestă prin prelungirea intervalului dintre menstruații, menometroragii, dispareunie.

2. *Chistul luteinic*. Tipuri:

a. Granuloase: datorate acumulării de sânge în cavitatea centrală rămasă după ovulație, care este tapetată de celule luteale; resorbția sângelui determină apariția chistului luteinic;

b. Tecale: sunt de obicei bilaterale și sunt pline cu un lichid clar; frecvent apar asociate cu mola hidatiformă, coriocarcinomul.

- Tumori organice ovariene

– **Chistul seros** simplu: este cea mai frecventă tumoră chistică benignă, de obicei unilaterală; macroscopic este o formațiune netedă alb-sidefie, cu pereții subtiri dar rezistenti, în tensiune datorită continutului lichidian, de aspect serocitrin; de obicei, unilocular, de dimensiuni variabile; suprafața internă este lipsită de vegetații; tumora poate înlocui parțial sau total țesutul ovarian normal;

– **Chistul mucinos**: este multilocular, poate atinge dimensiuni mari, cu un conținut gelatinos, vâscos, adeziv de culoare galbenă sau maronie format din mucina; proprietatea adezivă a acestei secreții determină în condițiile ruperii chistului peritonita gelatinoasă (pseudomixonul peritoneal);

– **Chistul dermoid** (teratomul chistic): se dezvoltă frecvent în copilărie și reprezintă 1/3 din tumorile benigne de ovar, este unilateral, pediculat, format din ţesuturi (sebum, păr, dinti, ţesut tiroidian, oase) cu origine în cele 3 foiţe embrionare, dar cu preponderenţa structurilor de tip epitelial.

Evoluţia este lentă dar se poate precipita prin apariţia complicaţiilor.

În funcţie de acestea, dar şi de volum, mobilitate, pot apărea rapoarte particulare cu organele vecine. Trompa poate fi aderentă, etalată pe suprafaţa tumorii, contractând leziuni trofice. În raport cu ligamentul larg, tumora ovariană poate fi inclusă (dezvoltată între foiţele ligamentului) sau inclavată.

Tumorile ovariene pot determina compresiuni, sau contracta aderenţe cu uterul, vezica, ureterele, organele abdominale. Uneori se pot observa ascita şi hidrotoraxul, care apar în asociere cu fibromul ovarian (în cadrul sindromului Demons-Meigs). A.Demons (1887) a explicat hidrotoraxul printr-o tulburare a circulaţiei limfatice abdominale, provocată de tumoră, tulburare ce, prin intermediul diafragmului, interesează limfaticele pleurale. J.V. Meigs (1934) a publicat 7 cazuri.

Examene complementare sunt utile mai ales pentru stadiul pelvin:

- ecografia este un examen esenţial, mai ales la obeze; furnizeaza informatii asupra dimensiunii, caracterului chistic, suspectarea naturii leziunii prin vizualizarea septurilor sau vegetaţiilor intrachistice, prezenţa ascitei;
- test de sarcină (pentru diagnostic diferenţial în special în tumorile cu amenoree);
- examene radiologice: radiografia abdomino-pelvină (evidenţiază în interiorul chisturilor dermoide ţesuturi radio-opace: oase, dinţi), UIV (aprecierea stării ureterelor), tranzit baritat;
- rezonanţa magnetică nucleară;
- celioscopia permite vizualizarea ovarelor şi stabilirea caracterului benign sau malign;
- histeroscopia;
- examene pentru testarea terenului chirurgical.

Diagnosticul de certitudine este cel anatomopatologic.

Diagnostic diferenţial

A. Stadiul pelvin (tumori necomplicate)

- sarcina uterină normală, trimestrul I;
- sarcina ectopică tubară, hidrosalpinx, piosalpinx;
- fibromiom uterin pediculat subseros;
- fibrom de ligament larg;
- formaţiuni ovariene pseudotumorale (distrofii, endometrioză, chist funcţional);
- uter dublu;
- chist de mezenter;
- chist hidatic;

- ptoză splenică;
- rinichi ectopic;
- peritonită închistată.

B. Stadiul abdominal
- sarcina uterină;
- ascita;
- fibromiomul uterin voluminos;
- tumori de mezenter, mare epiploon;
- tumori de ficat, splină, rinichi, SR;
- peritonită încapsulată.

Complicațiile chistului ovarian

Torsiunea pediculului. Este un accident frecvent (cca 15%) în tumorile cu volum mic şi mijlociu, pediculate; torsiunea poate fi incompletă (evoluție lentă) sau completă, având un aspect clinic acut: paloare, tahicardie, durere sincopală, greţuri, vărsături, febră, uneori apărare musculară. Semnele abdominale ale torsiunii chistului ovarian sunt pseudoperitonitice, pseudo-ocluzive, pseudohemoragice. La EVD se constată că tumora este sub tensiune, crescută în volum (aprecierea ce poate fi făcută atunci când este cunoscută anterior), foarte dureroasă; există torsiuni cu evoluție subacută sau cronică; torsiunea impune intervenția pentru că amânarea poate determina infarctizare, ruptură, hemoragie intrachistică sau hemo-peritoneu, gangrenă, peritonită.

Diagnosticul diferențial al tosiunii se face cu:
- hemoperitoneul din sarcina ectopică complicată;
- ocluzia intestinală;
- peritonita;
- apendicita acută;
- alte complicații ale tumorilor ovariene.

Compresiunea. Poate determina tulburări digestive (până la ocluzie abdominală) sau urinare.

Ruptura. Este o complicaţie rară, urmare a torsiunii, a hemoragiei intrachistice sau traumatismului; cel mai frecvent se produce spontan, cu deschidere în peritoneu sau într-un organ de vecinătate (cele infectate). Complicaţia poate evolua şi lent ducând la formare de aderenţe.

Hemoragia. Se poate produce intrachistic sau cu revărsare peritoneală; cauzele pot fi: torsiunea (hemoragia se produce prin ruptura venelor destinse de staza instalată prin torsiunea pediculului), traumatismul sau puncţia. Semnele clinice principale sunt: creştere în volum tumoral, consistenţă dură, tabloul hemoragiei interne; pentru diagnosticul pozitiv, pe lângă semenele clinice descrise, este utilă efectuarea puncţiei în fundul de sac Douglas. Diagnosticul diferenţial al hemoragiei, complicaţie a chistului ovarian se face cu: sarcina ectopică complicată, apendicita acută, torsiunea pediculului chistic, endometrioza chistică ruptă.

Infecţia. Este o complicaţie rară; calea hematogenă este cea mai frecventă, punctul de plecare, de obicei, intestinul; circulaţia intrachistică, afectată de torsiuni parţiale şi puncţia executată în condiţii neadecvate pot fi factori favorizanţi. Tabloul clinic poate fi dramatic (alterarea stării generale, febră, frison, dureri vii, apărare musculară, formaţiune parauterină foarte dureroasă înconjurată de o zonă de împăstare) sau lent. Diagnosticul diferenţial se face cu anexita acută, hematocelul infectat, necrobioza fibromiomului.

Edemul acut. Complica mai ales tumorile solide (fibrom), semnul principal fiind creşterea rapidă a volumului tumoral.

Transformarea malignă. Limitele benign-malign sunt imprecise; pentru transformarea malignă există unele semne clinice orientative:

- vârsta mai mare de 40 ani;
- creşterea rapidă în volum a unei tumori cunoscute;
- fixitatea şi duritatea tumorii;
- ascita.

Prognostic

Este, în general, bun. Intervenţia chirurgicală permite vindecarea constant, chiar în cazurile complicate. Aspectele intraoperatorii şi întregul context clinic stabilesc întinderea exerezei.

Tratament

Chisturile functionale sunt tratate prin administrare de contraceptive sau Clomifen (chistul luteinic tecal).

La o femeie tânără tratamentul chirurgical respectă pricipiul conservării funcţiei ovariene practicându-se chistecto-mia, rezecţia parţială de ovar sau ovariectomia, cu liza eventualelor aderente. Atunci cand trompa este etalată pe tumoră şi vascularizaţia precară se preferă anexectomia. Intervenţia se poate efectua laparoscopic (doar petru tumorile ovariene chistice fără semne clinice sau ecografice de malignitate si care nu depasesc 10 cm) sau prin laparotomie.

La femeile peste 45 ani se practică histerectomie cu anexectomie bilaterală.

Intraoperator se pot costata mai multe eventualităţi:

- chist pediculat liber;

- chist pediculat aderent, aderențe laxe sau fibroase; în timpul secționării aderențelor tumora se păstrează intact;
- chist dezvoltat între foițele ligamentului larg (inclus, cu aderențe numai la polul inferior, inclavat, blocat în pelvis);
- chist pediculat torsionat (se infiltrează pediculul cu novocaină, nu se puncționează);
- chist rupt;
- chist suspect de degenerescență malignă;

Aspecte macroscopice caracteristice pentru tumorile ovariene benigne, respectiv maligne:

Benign	**Malign**
- Unilateral	- Bilateral
- Capsula intact	- Capsula ruptă
- Tumoră liberă, mobilă	- Aderențe la organele vecine
- Suprafață netedă	- Suprafață cu vegetații
- Fără ascită	- Ascită (mai ales hemoragică)
- Suprafată peritoneală netedă	- Implante tumorale peritoneale
- Aspectul chistic uniform	- Consistență solidă, semisolidă, aspect neuniform al tumorii, vegetații intrachistice.

12

CANCERUL OVARIAN

Dr. Dragoş Aursulesei

Date generale. Epidemiologie descriptivă şi analitică

Cancerul ovarului C.Ov. este cea mai gravă formă dintre procesele maligne ale tractului reproductiv şi principala cauză a mortalității prin cancer ginecologic în Europa şi America de Nord.

Prognosticul este în legătură strânsă cu stadiul, de multe ori avansat în momentul diagnosticului.

Screening-ul pentru cancerul ovarian în populația generală nu s-a dovedit eficient însă pare mult mai convingător pentru femeile ce au risc crescut.

In general, cancerul ovarian este mai frecvent în țările industrializate, în care femeile nasc mai puțini copii.

De fapt, frecvența cancerului ovarian este 4-6% din toate cancerele incidentale la femeile din majoritatea ariilor geografice.

Rata mortalității prin cancer ovarian depăşeşte decesele prin cancerele cervical şi endometrial sumate.

Cu toate progresele (diagnostic, chirurgie, chimio-terapie), mai mult de 75% din cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate iar rata supraviețuirilor la 5 ani rămâne modestă (20-30%).

Analizele detaliate ale variațiilor rasiale arată că discrepanțele sunt valabile mai ales pentru tumorile epiteliale.

Cancerul ovarian reprezintă 23% din toate cancerele genitale la femeile albe şi 12% din aceeaşi patologie, la femeile de culoare.

Factori de risc

În ultimii 20 de ani s-a acordat o atenție sporită epide-miologiei cancerului ovarian. Concluziile numeroaselor cerce-tări au privit în primul rând implicarea factorilor reproductivi în apariţia cancerului ovarian.

În mare, incidența cancerului ovarian s-a constatat că este mai crescută în postmenopauză şi la femei cu istoric familial. Riscul scade cu creşterea parității, contracepție orală, histerectomie şi sterilizare tubară.

▪ Factori de risc sigur implicati (factori de risc majori):

Vârsta

Cancerul epitelial ovarian este rar la femeile tinere şi creşte exponenţial cu vârsta. Există un platou al incidenţei în jurul vârstelor 50-65 ani şi rata de creştere este mult redusă după aceasta. Se pare că acesta este cel mai important factor de risc. Vârsta medie pentru toate stadiile este 63 ani. Înainte de 45 ani leziunea malignă ovariană este relativ neobişnuită.

▪ Factorii de risc genetic si familial

Majoritatea cancerelor ovariene cpiteliale se produc sporadic. Cazurile familiale sau ereditare deţin mai puţin de 5% din toate cancerele ovariene.

Riscul genetic se poate manifesta în 3 circumstanţe:

- cancer ovarian familial;
- sindromul de cancer familial glandă mamară/ ovar;
- sindromul de cancer de colon nepolipos ereditar (sindromul Lynch II).

Clonalitatea este evidentă când pierderea materialului genetic, anomalii ale cariotipului sau mutaţii care au determinat transformarea malignă iniţială sunt găsite şi la nivelul metastazelor.

Cercetari recente au ajuns la concluzia că cel puţin o mică parte din cancerele ovariene par să se dezvolte din tumori benigne preexistente si că evoluţia unei celule normale spre una malignă se produce datorită acumulării unui număr critic de mutaţii la nivelul genelor regulatoare .

Acestea sunt clasificate în două clase:

- oncogene (sau protooncogene) care promovează creşterea celulară;
- gene supresoare care inhibă creşterea celulară.

Protooncogenele sunt necesare pentru creştere şi diferenţiere, dar când sunt afectate de o serie de mutaţii, translocaţii sau amplificări ele funcţionează ca oncogene transformatoare. Genele supresoare ca şi oncogenele sunt implicate în controlul creşterii şi diferenţierii celulare.

Numeroase regiuni cromosomiale par să conţină gene supresoare şi sunt implicate în progresia tumorilor ovariene.

Pierderea heterozigotiei Un heterozigot este un subiect care posedă două alele de talie diferită ale aceleaşi gene. Pierderea acestui caracter rezidă în pierderea unei alele.

În cancerul ovarian, pierderea heterozigoţiei unui singur marker este frecvent echivalentă cu pierderea heterozigoţiei tuturor markerilor de pe un cromozom. Cercetarea pierderii heterozigoţiei ar putea fi o metodă de identificare a genelor implicate în etiologia tumorilor ereditare sau sporadice, alelele implicate putand contine gene supresoare.

Cromozomul 17

- la nivelul bratului lung a fost identificată gena **BRCA 1** (17 q 21) care funcţionează ca o genă supresoare. Mutaţiile BRCA 1 sunt observate frecvent la:
  - cazurile de cancer ovarian cu istoric familial;
  - sindroamele cancer mamar/cancer ovarian;
  - rudele diagnosticate cu cancer de sân sau ovar.
- la nivelul braţului scurt a fost identificat gena sopresoare **p 53** (17 p 13-1), cea mai frecvent afectată oncogenă în toate tumorile umane. Probabil **p 53** nu este esenţială pentru diviziunea celulară normală; ea protejează celulele faţă de progresia tumorigenă. În celulele neoplazice lipsite de **p 53** funcţională acest mecanism este inadecvat, iar celulele devin instabile genetic şi incapabile să repare afectarea ADN. În absenţa **p 53** se acumulează mutaţii şi rearanjamente cromo-zomiale ce conduc spre progresia procesului malign.

Cromozomul 13

Recent a fost identificată gena **BRCA 2** localizată pe braţul lung al cromozomului 13 (13 q 12-13) implicată în cancerul ovarian familial şi în metastazarea din acesta. Aproximativ jumătate din cancerele de sân familiale şi majoritatea cancerelor mamare masculine familiale sunt corelate cu BRCA 2. Alterările **BRCA 2** implică un comportament biologic al tumorii nefavorabil şi o supravieţuire redusă.

Cancerul ovarian ereditar apare rar în populaţia generală, dar frecvenţa sa depăşeşte 85% la descendentele femeilor afectate. Cancerul ereditar ovarian este caracterizat prin: bilateralitate, de obicei stadiul III în momentul diagnosticului, apariţia la femei tinere, supravieţuirea la 5 ani sub 10% şi tipul histologic cel mai frecvent întâlnit este chistadenocarcinomul.

Cancerul ovarian ereditar asociat celui mamar se dezvoltă la vârste tinere, frecvent neoplasmul mamar fiind bilateral. Femeile cu istoric primar de cancer mamar au de 2 ori mai mare riscul de a dezvolta neoplasm ovarian.

Sindromul Lynch II (cancerul colorectal nepolipos) include o multitudine de adenocarcinoame combinând loca-lizările de la nivelul colonului, ovarului, endometrului, sânului cu alte neoplazii ale tractului gastro-intestinal sau genito-urinar. Riscul pentru cancer ovarian este de 3 ori mai mare decât în populaţia generală.

- **Factori de risc echivoci (factori minori):**

Menarha şi menopauza – s-a constatat o scădere a riscului odată cu creşterea vârstei primei menstruaţii (risc scăzut pentru menarha instalată la peste 12 ani), în paralel cu o creştere a riscului odată cu creşterea vârstei menopauzei (studiile Europene au constatat o dublare a riscului dacă menopauza se instalează după 53 ani, comparativ cu încetarea menstruaţiilor înaintea vârstei de 45 ani).

Vârsta la prima naştere – rezultatele în cazul acestui factor sunt controversate: unele studii au demonstrat tendinţa de scădere a riscului odată cu creşterea vârstei la prima naştere, altele au arătat că există o creştere a riscului la femei care au născut prima dată după 35 ani comparativ cu cele care au dat naştere primului copil înaintea vârstei de 25 ani.

Lactaţia - s-a sugerat că fiecare lună de alăptare reduce cu 1% riscul de C.Ov. Relaţia între lactaţie şi C.Ov. ar putea fi explicată de anovulaţia determinată de aceasta.

Terapia hormonală de substitutie (THS). Încetinirea creşterii incidenţei C.Ov. după instalarea menopauzei este evident determinată hormonal, astfel încât s-ar putea presupune că expunerea la acest tip de tratament ar putea determina dezvoltarea neoplasmului ovarian. Datele recente nu evidenţiază o creştere a riscului în relaţie cu durata THS, decât în cazul tumorilor nemucinoase.

Tratamentul cu Tamoxifen. Tamoxifenul acţionează la nivel central ca un agonist estrogenic determinând scăderea titrurilor FSH şi LH (ca şi terapia hormonală substitutivă), aceasta ducând la scăderea producţiei ovariene de testosteron şi reducând volumul celulelor stromale ovariene. Atrofia ovariană este mai rapidă la pacientele ce primesc acest tratament. Pacientele cu neoplasm mamar în postmenopauză tratate cu Tamoxifen au o incidenţă crescută a C.Ov. de 4-5 ori mai mare decât în populaţia generală .Aceste constatări impun o supraveghere atentă a acestor cazuri (screening), atât clinic cât şi echografic. Un volum ovarian normal în postmenopauză trebuie să atragă atenţia la cazurile tratate cu Tamoxifen şi investigate pentru excluderea unui eventual neoplasm ovarian.

Infertilitatea si tratamentul infertilitatii – s-a constatat că riscul femeilor infertile este similar cu cel al nuliparelor; deasemenea riscul atribuit infertilitatii este legat si de alţi factori şi de tratamentele de stimulare a ovulaţiei. Femeile tratate cu inductori de ovulaţie au disfuncţii ovulatorii preexistente care predispun oricum la C.Ov.

Factori din mediul extern:

- *Dieta* - studii ecologice arată o corelaţie între consumul de grăsimi animale, proteine, raţie calorică şi incidenţa crescută a C.Ov. Un risc scăzut este dat de consumul de vegetale, carbohidraţi, vit. A, vit. C şi fibre.
- *Expunerea la azbest* - cercetările au demonstrat astfel o frecvenţă crescută a C.Ov. (ca şi a altor neoplasme) în cazul expunerii profesionale şi „familiale” la azbest.

- *Talcul* - investigațiile asupra relației dintre C.Ov. și expunerea la talc au fost determinate de constatarea similarității chimice dintre talc și azbest (carcinogen cunoscut) aceste substanțe ascensionând de la nivelul perineului spre tractul genital superior. Nu au fost obtinute rezultate concludente.
- *Activitatea fizică* – s-a constatat un risc relativ mai mare la femeile cu activitate fizică redusă, față de cele cu un nivel mediu sau crescut, nelegat de obezitate.
- *Status psihic. Factori sociali* – riscul este mai mare in randul categoriilor sociale privilegiate. A fost raportată o frecvență crescută a C.Ov. la femei cu depresie, anxietate sau după traume psihice.

Antecedente personale patologice:

- *Diabetul zaharat.* Rezistența la insulina caracteristica DZ tip II coexistă în sindroame clinice cu hiperestrogenia și hiper-androgenia, sugerând că ovarul ar putea fi sensibil la efectele insulinei. Factorii de creștere de tip insulinic (în special IGF-I) au receptorii la nivelul ovarului și controlează creșterea celulară.
- *Dermatomiozita.* Cancerul ovarian este cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la femei cu dermatomiozită, ceea ce ne obligă la o supraveghere atentă a acestor cazuri.

Factori protectori

Numărul de sarcini și paritatea – s-a constatat o rată înaltă a cancerului ovarian la nulipare, și scăderea acesteia printre grupurile populaționale cu paritate ridicată. În general, rezultatele studiilor susțin o scădere cu 40% a riscului după prima naștere și cu 10-15% pentru fiecare naștere ulterioară.

Contracepția orală. Contracepția orală mimează sarcina prin suprimarea ovulației și prin reducerea secreției gonado-trofinclor hipofizare. Utilizarea contraceptivelor orale reduce riscul cancerului ovarian. Studiile estimează o reducere cu aproximativ 40% a riscului în cazul folosirii îndelungate și o scădere cu 5-10% pentru fiecare an de utilizare. Efectul protectiv se menține încă 10-20 de ani după încetarea utilizării, fapt aplicat atât nuliparelor cât și femeilor care au născut.

Protecția conferită de contraceptivele orale față de riscul cancerului ovarian este unul dintre elementele cele mai bine stabilite și mai importante sub raportul sănătății publice. Efectul protectiv al sarcinilor și contraceptivelor orale poate fi explicat prin teoria ovulației neîntrerupte (fiecare ovulație determină mici traumatisme ale suprafeței ovariene și induce formarea de chisturi de incluzie).

Ovariectomia, Histerectomia si Sterilizarea tubara. Cum era de așteptat s-a constatat că ovariectomia unilaterală este asociată cu scăderea C.Ov.

Există o multitudine de explicaţii pentru efectul protectiv al histerectomiei şi ligaturii tubare:

- s-a sugerat că în multe cazuri cu histerectomie pacientele nu au fost avertizate şi asupra ovariectomiei unilaterale;
- constatându-se că reducerea riscului C.Ov. este mai mare la femei cu dismenoree s-a presupus că sterilizarea tubară şi histerectomia împiedică refluxul de substanţe carcinogene sau de endometru spre ovar;
- unii autori au arătat că histerectomia şi sterilizarea tubară au un efect protectiv datorită vizualizării anexelor şi înlăturării eventuale a ovarelor cu modificări;
- ambele intervenţii determină scăderea fluxului sanguin ovarian şi induc anovulaţie ;

Efectuarea ovariectomiei profilactice cu ocazia histerectomiei trebuie sa fie rezultatul unei evaluări individuale. Această profilaxie poate fi o practică rutinieră cu ocazia histerectomiilor efectuate femeilor cu vârste de 40 de ani sau mai mari.

Etiologie. Patogenie

Pentru explicarea etiopatogeniei au fost propuse 3 ipoteze:

1. ovulaţia prezentă fără pauze (în contextul ciclicităţii normale);
2. implicarea gonadotrofinelor;
3. contaminarea pelvină.

- Ipoteza „ovulaţiei neîntrerupte" pune în prim plan traumatismul minor, repetat, asupra epiteliului de suprafaţă. Studiile experimentale au arătat creşteri ale proliferării epiteliale după ovulatie şi ale mitozelor la nivelul stigmei. Alterarea posibilităţii reparaţiilor celulare după ovulaţie poate fi un factor de risc major pentru cancerul ovarian.

Factorii care suprimă ovulaţia reduc riscul cancerului. Această sugestie este argumentată de paritate, lactaţie, contracepţie orală, chirurgie pelvină.

- Ipoteza gonadotrofinelor consideră că expunerea ovarelor la nivele crescute şi continui de gonadotrofine hipo-fizare creşte riscul malignizării. Prin prisma acestei concepţii, paritatea şi utilizarea contracepţiei orale ar avea rol protectiv iar stimulatorii ovulaţiei ar creşte riscul.

Modelele experimentale au demonstrat că gonado-trofinele induc o creştere autonomă a ţesutului ovarian. Diferenţele între rezultatele experimentale şi istoria naturală a cancerului ovarian pot fi explicate prin faptul că în condiţii experimentale ovarele posedă un mare număr de foliculi în timp ce la femeile aflate în postmenopauză foliculii ovarieni sunt reduşi numeric sau absenţi.

- Ipoteza contaminării pelvine incriminează rolul unor produşi chimici exogeni care, parcurgând tractul genital şi intrând în contact cu ovarul, devin carcinogeni (exemplu: talcul).

Diseminarea

Prima modalitate de diseminare a cancerului ovarian epitelial este *implantarea la nivelul suprafeței pertioneului* (diseminarea transcelomică).

Implantarea intraperitoneală se produce datorită capacității celulelor tumorale de a se detaşa şi fixa pe seroasă, proces ce se înregistrează încă din stadiul I.

Circulația fluidului peritoneal favorizează transportul celulelor tumorale de la nivelul pelvisului, prin spațiile parieto-colice, spre diafragm, în special de partea dreaptă, unde comunicarea este mai largă.

Extensia *directă* locală este un alt mod de propagare. Creşterea în volum a tumorii şi penetrarea capsulei favorizează invadarea țesuturilor adiacente (fundurile de sac, vezica, trompele, uterul, colonul sigmoid, rectul). Invazia profundă a peretelui intestinal este rară, iar cea a mucoasei ocazională.

Diseminarea *hematogenă* este posibilă ca manifestare tardivă. În ordinea frecvenței sunt invadate următoarele organe: ficat, pulmon, os, splină, rinichi, piele, creier.

Metastazarea *limfatică* este, probabil, mai frecventă decât se consideră în mod tradițional.

Tipuri histologice

Cunoaşterea tipurilor histologice este importantă pentru că fiecare varietate are comportamentul său histologic, ca răspuns terapeutic şi prognostic.

Tumorile epiteliale, în proporție de 90%, derivă din epiteliul celomic embrionar. Celulele neoplazice sunt produse prin metaplazia mezodermului primitiv, transformarea neoplazică apărând atunci când celulele sunt genetic predispuse la oncogeneza sau expuse la un agent carcinogen.

Tumorile ovariene neepiteliale sunt rare, reprezentând cam 10% dintre cancerele ovariene. Cancerul ovarian neepi-telial cuprinde tumorile cu origine în celulele germinale, tumorile stromale derivate din cordoanele sexuale, metastaze ovariene ale unor carcinoame cu altă localizare şi o varietate de tumori foarte rare: sarcoame, tumori cu celule lipidice.

Tumorile stromale (sex-cord tumors) derivă din creasta gonadală şi epiteliul cordoanelor sexuale, tipuri tranzitorii corespunzătoare celulelor stromale şi foliculare adulte. În această categorie de tumori sunt incluse:

- tumori feminizante (tumori de granuloasă, tecom)
- tumori masculinizante (tumori cu celule Leydig-Sertoli,

tumori cu celule Sertoli, tumori cu celule Leydig)

- tumori mixte (ginandroblastomul).

Tumorile germinale se dezvoltă pe baza celulelor germinale primitive (corespondentul adult fiind ovocitul). Aceste tumori sunt nediferenţiate (disgermi-nom) şi diferenţiate (teratom, carcinom embrionar).

Screening şi detectare precoce

Se consideră că, deocamdată, nu există o tehnică optimă care să fie folosită curent în screening-ul ovarian şi să contribuie la scăderea mortalităţii.

Este oarecum paradoxal faptul că în timp ce există o considerabilă experienţă în screening-ul cervical, screening-ului pentru cancerul ovarian i se acordă un interes redus, deşi această leziune determină de două ori mai multe decese decât cancerul colului uterin.

În stadiul I, diagnosticul este realizat în doar 25% din cazuri. În rest, în momentul diagnosticului cazurile au boala în afara ovarelor.

Aceasta, explică de ce cancerul ovarian deţine cea mai înaltă mortalitate din toate procesele maligne ginecologice.

Examenul pelvin, ca instrument de screening, are o valoare limitată în detectarea cancerului ovarian.

Avantajele examenului bimanual pelvin constau în economicitate, uşurinţa realizării, lipsa obligativităţii echipamentelor speciale.

Sindromul ovarelor palpabile în postmenopauză, descris de H.R.K. Barber şi E.A. Graber în 1971, argumentează recomandarea ca fiecare femeie cu ovare palpabile după instalarea menopauzei să fie evaluată chirurgical.

Acest sindrom este strict clinic şi se bazează pe faptul că ovarul normal, palpabil în premenopauză, este tumoral în postmenopauză.

Ovarul premenopauzal are dimensiunile 3,5/2,0/1,1 cm. Ovarul menopauzal, afectat de atrofie, măsoară 1,5/0,75/0,5 cm, la 3-5 ani de la instalarea menopauzei, dimensiuni pe care palparea nu le poate identifica.

Teste biochimice. Markerul tumoral ideal trebuie să aibă specificitate în detectarea malignităţii şi să nu fie prezent în ţesuturile necanceroase. Deocamdată, nu deţinem asemenea markeri.

Antigenul asociat cancerului ovarian, CA 125, este cel mai intens studiat. *CA 125* (carbohydrate antigen) este o glicoproteină prezentă în celulele ovariene tumorale şi poate fi detectată cu ajutorul anticorpilor monoclonali murini.

CA 125 are valori mai mari de 35 U/ml în peste 85% din femeile cu cancer ovarian.

CA 125 se găseşte în deciduă, amnios şi în derivatele epiteliului coelomic (peritoneu, pleură, pericard). In ţesuturile adulte a fost detectat în epiteliul tubar, endometru, endocol. Niveluri plasmatice crescute pot fi intalnite in timpul menstrelor, in endometrioza, in BIP, in ciroza, sarcina, precum si in alte cancere: endometrial, endocervical, tubar sau cancere ale tubului digestiv.

Ca metodă de screening, testarea CA 125 este practică, şi mai economică decât sonograma. Cazurile cu valori mai mari sau egale cu 30-35 U/ml pot fi dirijate pentru explorarea ecografică.

Creşterea titrurilor serice ale CA 125 a fost observată cu perioade variind între 10 luni şi peste 3 ani înainte să se instaleze semnele clinice ale cancerului ovarian. Sensibilitatea testarii este redusă în stadiile precoce, mai ales în tumorile mucinoase, explicaţia ţinând de valorile mari ale CA 125 în unele procese benigne. Cu toate acestea, determinările multiple pot fi utile, de asemenea, combinaţiile de markeri.

Utilitatea determinărilor CA 125 se verifică în:

- monitorizarea răspunsului la tratament;
- detectarea bolii reziduale înainte de practicarea „second look operation";
- evaluările de tip prognostic;
- realizarea dignosticului diferenţial.

Valorile plasmatice s-au corelat pozitiv cu dimensiunile tumorii. În caz de tumoră restantă peste 2 cm, valorile au fost persistent pozitive, iar în caz de recurente valorile plasmatice au crescut la peste 35 U/ml cu 3 luni înainte de apariţia semnelor clinice. Determinările Ag CA 125 la paciente cu cancere de ovar avansate supuse chimioterapiei au arătat că, în caz de răspuns favorabil la citostatice, valorile CA 125 se negativează după 3 luni. Când valorile CA 125 sunt crescute, laparotomia „second look" este inutilă, dar atunci când CA 125 este sub 35 U/ml, laparotomia „second look" poate fi pozitivă.

Ultrasonografia. Au fost studiate ambele metode, transabdominală şi transvaginală, sonografia transvaginală (STV) fiind metoda preferată în mod curent.

Cel mai recent progres în evaluarea maselor ovariene este reprezentat de imaginile Doppler color. Cercetarea fluxurilor a fost propusă în acelaşi scop al diferenţierii benign-malign, cunoscut fiind faptul că vasele de la nivelul tumorilor maligne au o impedanţă scăzută la flux. Modificările rezistenţei vasculare pot fi apreciate utilizând efectul Doppler.

Realizată în condiţii bune, STV este cea mai bună metodă de screening.

În testarea populaţiei au fost utilizate şi alte metode de diagnostic (tomografia computerizată, rezonanţa magnetică, tomografia cu emisie de pozitroni, radioimunoscintigrafia), dar rolul lor în screening are o valoare redusă.

Concluzii

- dispunem de mijloace imperfecte de detectare şi monitorizare a cancerului ovarian.
- lipsa sensibilităţii şi specificităţii fiecăruia dintre testele existente limitează eficienţa screening-ului.
- chiar dacă screening-ul cancerului ovarian are o valoare interpretabilă considerăm că el trebuie efectuat cel puţin pentru faptul că nu avem altă posibilitate de a descoperi boala în stadii mai puţin avansate.

Diagnostic

Ovarele sunt organe plasate în zonele pelvine bilaterale, în contact cu faţa posterioară a ligamentului larg, în fosa ovariană.

Fiind localizate profund, chiar şi creşterile moderate ale volumului ovarelor nu determină simptome caracteristice.

Tumorile voluminoase determină simptome care nu sunt cu totul proprii, iar ascita devine manifestă în stadiile avansate.

Se consideră că educaţia medicală (atenţionarea stu-denţilor si medicilor tineri în legătură cu simptomele abdominale şi posibila relaţie cu neoplaziile ovariene) este mai utilă decât educaţia populaţiei.

Diagnosticul precoce este mai mult o şansă decât rezultatul unui model ştiinţific eficient.

Manifestările precoce sunt insidioase şi pot fi explicate de acţiunea bolii în afara pelvisului. Cele mai frecvente semne din această categorie sunt: disconfort abdominal, balonari, senzaţie de plenitudine, eructaţii, diminuarea apetitului.

Aceste manifestări nespecifice sunt totuşi în măsură sa sugereze cancerul ovarian atunci când ele nu au o altă explicaţie.

Stabilirea cauzei acestor manifestări este obligatorie, iar la femeile trecute de 40 de ani nu trebuie exclusă relaţia cu neoplazia ovariană. Medicul de familie sau specialistul în medicină internă au posibilitatea dirijării acestor cazuri pentru examene pelvine care să testeze eventuala relaţie cu cancerul ovarian.

Această dirijare se impune cu atât mai mult cu cât anamneza furnizează existenţa elementelor de risc precum vârsta peste 40 de ani, istoric de patologie ovariană organică sau funcţională, persistenţa simptomelor digestive „fără explicaţie".

Durerea se poate înregistra în stadiile precoce complicate cu torsiuni sau rupturi şi în cele tardive, urmare a infiltrării tecilor nervoase adiacente.

Sângerările pot fi prezente din motive diverse: tumori active endocrin, stromă ovariană funcţională, tumoră uterină concomitentă sau metastază uterină.

Ascita cu celule maligne este o manifestare tardivă. Prezenta ascitei (30-40% din cazuri) sugerează tumora malignă dar poate fi constatată şi în sindromul Meigs.

Ascita fără tumoră pelvină trebuie să pună problema afecţiunilor hepatice, cardiace sau a altor procese maligne primare (stomac, pancreas, colon).

În cazurile în care cauza ascitei nu este elucidată se poate recurge la puncţie şi examen citologic.

Examenul clinic

Examenul abdomenului poate evidenţia deformări datorate prezenţei tumorii, a metastazării în marele epiploon, ascitei. Prin creşterea presiunii intraabdominale se explică hernierea regiunii ombilicale.

O formaţiune abdominală centrală poate fi explicată de invazia masivă epiploică.

Tumorile benigne sunt mai frecvent chistice, elastice, unilaterale şi mobile. O tumoră voluminoasă, ocupând pelvisul şi abdomenul, reprezintă mai frecvent natura malignă sau borderline a tumorii.

Examenul clinic al pacientelor aflate în postmenopauza întâmpină unele dificultăţi: obezitatea, diminuarea cooperării, eventualele aderenţe produse prin antecedente chirurgicale.

Examenul pelvin. Cel mai important semn al cancerului ovarian este prezenţa formaţiunii pelvine. Caracterele de tip soliditate, neregularitate, lipsă de mobilitate sunt sugestive pentru natura malignă.

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdo-minală este un moment esenţial în orientarea diagnosticului. Acest examen furnizează informaţii diverse, unele deja semnalate:

- prezenţa unei formaţiuni tumorale, probabil ovariană;
- formaţiunea este neregulată, dură, relativ fixă;
- bilateralitatea (cca 70% din tumorile maligne sunt bilaterale şi numai 5% din cele benigne);
- frecvent, fundurile de sac vaginale sunt „blocate".

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul clinic diferenţial este dificil în special în premenopauză, când o serie de procese benigne pot explica prezenţa unei formaţiuni pelvine dezvoltate pe baza ovarului: chist funcţional, endometrioză, fibromiom, sarcină ectopică sau diferite forme clinice ale inflamaţiilor cronice. Multe din formaţiunile anexiale sunt benigne şi în postmenopauză.

Cauzele „neginecologice" ale unei formaţiuni pelvine se manifestă mai rar (inflamaţii sau neoplazii ale colonului, rini-chiul ectopic).

O categorie patologică greu de diferenţiat o constituie tumorile presacrate (teratoame, neurofibroame, neuroblastoame, leiomioame, fibroame, fibrosarcoame).

Examene complementare

Sonografia. Se consideră că formaţiuni cu dimensiuni mai mici 5 cm, uniloculare, chistice, detectate în postmenopauză cu ajutorul STV au o incidenţă redusă ca procese maligne.

Sonografia şi examenul clinic pelvin trebuie realizate de rutină în postmenopauză. Chiar dacă ecografia este utilă pentru diferenţierea beign-malign, intervenţia chirurgicală se impune la toate cazurile în varstă.

În general, tumorile maligne sunt multiloculare, solide, cu volum mai mare de 5 cm, septuri groase şi noduli solizi. Ascita este uşor decelabilă.

Alte semne ecografice de malignitate: metastazele epi-ploice, invazia ganglionilor paraaortici, hidronefroza, metastazele hepatice.

Tomografia axiala computerizată. Avantajele TC constau în posibilitatea detectării diseminărilor în etajele abdominale superioare şi retroperitoneal, detectarea formaţiunilor exofitice.

Rezonanţa magnetică nucleară. Este o tehnică (probabil) superioară TC sau ultrasonografiei în diagnosticul cancerului ovarian. Nu expune la iradiere şi furnizează imagini în planurile transversal, sagital şi frontal. Pelvisul este foarte adecvat pentru această metodă de explorare prin contrastele clare oferite.

Examenul citologic. Poate fi realizat pe materiale obţinute prin puncţia fundului de sac posterior, din ascită, prin aspiraţie-puncţie cu ac fin per laparoscop sau per laparotomie, din spălătură peritoneală.

Examenul citologic al aspiratului realizat prin puncţia fundului de sac vaginal posterior reprezintă o metodă de detectare a bolii oculte în cazurile în care tehnicile imagistice şi markerii tumorali nu sunt metode fiabile datorită volumului tumoral redus.

Citologia peritoneală pozitivă este un element de prognostic nefavorabil.

Evaluarea fluidului peritoneal face parte din procesul stadializării şi poate influenţa tactica terapeutică.

Markerii tumorali. CA-125. Concentraţiile mari de CA-125 probează eventualitatea cancerului ovarian într-un caz cu formaţiune ovariană şi elemente sonografice suspecte.

În postmenopauză, o formaţiune anexială ce se însoţeşte de titruri foarte mari de CA-125 (> 95 U/ml) are probabilitatea naturii maligne de 96%. În premenopauză, specificitatea testului este mai redusă.

Laparotomia. Acest procedeu face parte din diagnostic şi stadializare. Evaluarea pelvină şi abdominală reprezintă cel mai important aspect al definirii chirurgicale a stadiului.

Laparotomia cxploratorie face posibile o serie de manevre foarte utile pentru stabilirea naturii leziunilor şi pentru stadializare:

- examenul citologic;
- examenul extemporaneu - important pentru diferenţiere benign-malign şi pentru luarea deciziei terapeutice, în special în stadiile precoce;
- explorarea sistematică a suprafeţelor intraabdominale şi viscerale;
- biopsii ganglionare;
- rezectia marelui epiplon.

Celioscopia poate asigura o serie de facilităţi:

- inspectarea anexelor, peritoneului pelvin, suprafeţei diafragmului, ficatului;
- prelevări pentru realizarea examenului citologic;
- biopsia leziunilor pelvine suspecte;
- eliberarea aderenţelor, realizarea omentectomiei, apendicectomiei, ovariectomiei.

Celioscopia poate fi un instrument util în realizarea diagnosticului precoce (sub ghidaj ecografic).

Evaluarea preoperatorie

Examenele de sânge şi urină comune fac parte din evaluarea preoperatorie de rutină. În acelaşi scop se evaluează funcţiile cardiacă, respiratorie, hepatică, renală.

Utilizarea metodelor **radiologice** aduce informaţii pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial. Radiografia abdominală simplă evidenţiază teratoame chistice benigne cu calcificări asociate, opacităţi ce sunt explicate de psamoame, distensie intestinală, ascită. Radiografia tractului digestiv cu substanţă de contrast, în combinaţie cu proctosigmoidoscopia, contribuie la excluderea unor condiţii precum cancerul colonului, bolile inflamatorii intestinale, divcrticulita sau invazia segmentului rectosigmoidian prin cancerul ovarian.

Radiografia toracelui poate evidenţia prezenţa lichidului pleural şi, mai rar, metastazele pulmonare.

Urografia poate decela deplasările ureterului, obstrucţii, eventualele modificări renale.

Tratament

A. *Tratamentul chirurgical.* Rolul chirurgiei în tratamentul cancerului ovarian poate fi sintetizat prin enunţarea celor 3 performante:

- stadializarea corectă;
- reducerea tumorală şi planificarea terapiei ulterioare;
- definirea prognosticului.

Stadializarea este un element critic în selectarea trata-mentului şi determinarea prognosticului.

În 1985, Comitetul de Cancer al FIGO a recomandat un sistem de stadializare chirurgicală revizuit, sistem care reflectă explorarea chirurgicală şi o mai precisă apreciere a dise-minărilor.

Clasificarea FIGO a cancerului ovarian primitiv

STADIUL	**SEMNIFICAȚIA**
I	Tumoră limitată la ovare.
IA	Tumoră limitată la un ovar, fără ascită. Capsula intactă. Absența tumorii pe suprafața externă.
I B	Tumoră limitată la ambele ovare, fără ascită. Capsula intactă. Absența tumorii pe suprafețele externe.
IC	Una din situațiile 1 A, 1 B cu: tumoră la suprafața unuia sau ambelor ovare sau capsula ruptă sau cu ascită ce conține celule maligne sau cu spălătură peritoneală pozitivă.
II	Tumora interesează unul sau ambele ovare cu extensie pelvină.
II A	Extensie şi/sau metastaze la uter şi/sau trompe.
II B	Extensie la țesuturile pelvine.
II C	Una din situațiile 11 A, 11 B cu: tumoră la suprafața unuia sau a ambelor ovare sau capsula ruptă sau cu ascită ce conține celule maligne sau cu spălătură peritoneală pozitivă.

III	Tumora afectează unul sau ambele ovare cu implante peritoneale în afara pelvisului şi/sau ganglionii retroperitoneali sau inguinali pozitivi; metastaze hepatice superficiale; tumoră limitată la pelvis dar cu extensie malignă probată histologic la intestinul subţire sau marele epiploon.
III A	Tumora limitată la pelvis, ganglioni negativi, dar diseminări pe suprafaţa peritoneului abdominal probate histologic.
III B	Tumora a unui ovar sau a ambelor ovare cu implante peritoneale probate histologic, cu dimensiuni pana la 2 cm diametru; ganglioni negativi.
III C	Implante abdominale cu diametre mai mari de 2 cm şi/sau ganglioni retroperitoneali sau inghinali pozitivi.
IV	Tumora afectează unul sau ambele ovare cu metastaze la distanţă; dacă este prezent, epansamentul pleural trebuie să aibă citologie pozitivă; metastaze hepatice parenchimaroase.

Tratamentul chirurgical în stadiile precoce

Pentru stadiul I cea mai bună metodă este, fară dubii, histerectomia totală (abdominală) cu anexectomie bilaterală. Intervenţia se completează cu omentectomie şi apendicectomie.

În **stadiul IA** se pot conserva uterul şi ovarul controlateral pentru prezervarea capacităţii fertile; aceste cazuri vor fi controlate periodic (examen pelvin, CA 125) şi după completarea familiei se practică histerectomia totală şi anexectomia; terapia adjuvantă nu este necesară.

În stadiile I A, I B, gradele 2 şi 3 şi stadiul I C terapia optimă nu este codificată; terapia adjuvantă este necesară.

Tratamentul chirurgical în stadiul II. Într-un număr de instituţii, tratamentul indicat în stadiile II A şi II B este histerectomia totală (abdominală), anexectomia bilaterală, omentectomia şi instilarea ^{32}P.

Tratamentul chirurgical în stadiile avansate. În rândul unui mare număr de ginecologi oncologi este axiomatică orien-tarea realizării unei excizii tumorale cât mai mare posibilă în condiţiile bolii diseminate în momentul operaţiei primare.

Deşi prin acest „efort chirurgical maxim" se realizează o paliaţie semnificativă, există puţine evidenţe că s-ar realiza şi o influenta directă asupra prognosticului.

„*Second look operation*" este, prin definiţie, o re-explorare chirurgicală a pacientelor cărora li s-a aplicat CHT după un tratament chirurgical primar şi care nu prezintă semne clinice sau radiologice de boală. Laparotomia second-look este de fapt o metodă invazivă de diagnostic şi care poate aduce avantaje terapeutice.

Justificarea acesteia este oprirea unei chimioterapii care este toxică şi oncogenă (5-10% bolnave supuse unei chimioterapii mai ales cu agenţi alkilanţi fac ulterior leucemii nelimfatice) sau în caz de tumoră restantă – planificarea unei noi terapii.

Pacientele trebuie să nu prezinte semne clinice sau imagistice de boală înaintea explorării chirurgicale, iar aceasta trebuie să includă inspecţia atentă, palparea şi numeroase biopsii. În practică laparotomia secundară se aplică de fapt stadiilor precoce de cancer ovarian operat. Dacă se constată prezenţa recidivelor, majoritatea autorilor recomandă o chirurgie agresivă pentru a optimiza condiţiile de reducere tumorală maximală.

Dimensiunea tumorii identificate la intervenţia de control este un important factor de prognostic. Pacientele cu tumori mari, ce nu pot fi extirpate, au un prognostic grav, majoritatea decedând în maxim 3 ani. Doar la 20% din paciente se găsesc focare microscopice. Prognosticul lor este considerabil mai bun, statisticile arătând o supravieţuire la 5 ani de 71%.

În timp ce chirurgia citoreductivă primară este larg acceptată ca metodă terapeutică, rolul laparotomiei secundare este controversat. Criticile aduse procedurii sunt:

1. prezenţa recurenţelor în 20-50% din cazuri cu S.L.L. negativ.
2. nu există încă dovada benificiului asupra supravieţuirii pe care îl aduce.

Operatii citoreductive secundare. Există o serie de situaţii pe parcursul tratamentului cancerului ovarian când trebuie luată în considerare o citoreducţie secundară:

- dacă intervenţia primară s-a efectuat de către un ginecolog fără pregătire sau experienţă în tratamentul formelor avansate de cancer ovarian şi s-a practicat doar explorarea şi eventual biopsia;
- cu ocazia laparotomiei second-look, deoarece aproximativ 40% din pacientele astfel investigate prezintă tumori recurente;

- la pacientele la care in prima intervenție nu s-a putut practica chirurgia standard și la care după 6 luni de chimioterapie citostatică s-a constatat involuția importantă a leziunilor, care a permis excizia optimală a lor;
- în cazul recurențelor apărute la distanță după chirurgia primară și chiar după second-look negativ se poate pune problema reintervenției.

Chirurgia paleativă. În majoritatea cazurilor boala progresează în cavitatea peritoneală producând obstrucții intestinale. În unele situații este suficient tratamentul conservator (drenaj gastric, alimentație intravenoasă). Indicația chirurgicală trebuie foarte bine evaluată pentru că morbiditatea este crescută (64%), iar mortalitatea semnificativă. Tipul operației depinde de sediul și numărul obstrucțiilor.

B. *Chimioterapia*

Chimioterapia (CHT) este un tratament standard al cancerului ovarian epitelial metastatic.

Cancerul ovarian este una dintre cele mai sensibile tumori la tratamentul chimic. Latura negativă a acestei sensibilități constă în aceea că după ratele mari de răspuns la CHT inițială majoritatea cazurilor manifestă semne de progresie a bolii.

Chimioterapia cu agent unic. Utilizarea mono-chimioterapici în cancerul metastatic ovarian este rezervată, în general, cazurilor care datorită condiției generale precare, nu tolerează regimuri cu o toxicitate mai mare. Administrarea orală este convenabilă persoanelor în vârstă, hipostenice și celor ce refuză tratamentul i.v.

Lista substanțelor utilizate ca agenți unici include: melphalan, cisplatin, carboplatin, ifosfamida, adriamicina, etoposide, taxani.

Taxanii reprezintă o clasă nouă de agenți anticanceroși. Paclitaxel (Taxol) este primul taxan utilizat în trialuri clinice.

- Taxolul este un element structural al extractului de *Taxus brevifolia,* specie vegetală din zona Pacificului.
- *Polichimioterapia.* CHT combinată a fost considerată superioară terapiei cu cu agent unic.
- Regimul cisplatin/paclitaxel este superior celui standard cisplatin/ciclofosfamidă. Combinația **carboplatin /paclitaxel** este mai puțin severă, mai ales prin incidența redusă a trombocitopeniei și poate ameliora prognosticul pacientelor vârstnice.

Asocierea **Paclitaxel/Doxorubicină** a fost indicată în cazuri recidivate după tratamente de primă linie, bazate pe compuși platinați.

Chimioterapia intraperitoneală. Faptul că principalul mod de diseminare este implantarea peritoneală justifică plasarea directă, intracavitară, a agenților chimici prin mijloa-cele dializei sau prin sisteme subcutanate dispuse intraoperator în scopul expunerii tumorii la concentraţii locale, ridicate, de substanţe anticanceroase.

Accesul peritoneal pentru administrarea repetată a agenţilor chimici este cel mai bine realizat prin plasarea de catetere peritoneale semipermanente. Complicaţiile acestui sistem sunt obstruarea cateterului şi peritonita (produsă prin infectare sau în urma iritaţiei produse de substanţele administrate).

Chimioterapia în boala recurentă. Cazurile care sunt considerate clinic sensibile la terapia bazată pe platinium (recurenţe survenite la mai mult de 12 luni) vor fi tratate cu acelaşi regim în momentul detectării recurentelor.

Cazurile considerate rezistente (cele în care recurenţele survin la mai puţin de 6 luni) pot fi tratate cu paclitaxel (rata răspunsurilor 14% până la 30%).

C. *Radioterapia*

Dezvoltarea CHT a determinat o reevaluare a RT. Aceasta formă de tratament include utilizarea ^{32}P radioactiv şi iradierea externă a abdomenului şi pelvisului.

Volumul tumoral este un factor decisiv pentru succesul RT. Leziunile microscopice sau de volum redus pot răspunde la acest tratament care, în aceste condiţii, poate contribui la ameliorarea supravieţuirilor.

Importanţa RT pentru cancerul ovarian avansat este raportată contradictoriu. Sunt studii care subliniază rolul pozitiv în consolidarea tratamentului cazurilor cu o reducţie optimă. In cazurile cu tumori reziduale mari rolul poate fi doar paliativ.

D. *Terapia genică*

Progresele realizate în domeniile tehnicilor chirugicale şi CHT convenţionale nu reprezintă un impact semnificativ asupra supravieţuirilor în cancerul ovarian.

Această situaţie incită în direcţia descoperirii unor forme noi de tratament, terapia genică înscriindu-se în această categorie. Posibilitatea transferului de material genetic în celule în scopul înlocuirii unor gene nefuncţionale sau cu funcţii alterate sau pentru a conferi alte funcţii a deschis un nou câmp de posibilităţi curative.

Prognostic

Cancerul ovarian reprezintă cea mai frecventă cauză de deces prin procese maligne ginecologice. Această stare este explicată de diseminarea extraovariană prezentă în momentul diagnosticului şi de recurenţe, care se pot produce chiar în cazurile cu un răspuns complet la tratamentul primar.

Factorii de prognostic pot fi grupaţi în 3 categorii:

- clinici;
- histopatologici;
- biologici.

Factorii clinici

Stadiul

Stadiul bolii este determinat de extensia procesului tumoral în momentul diagnosticului. Sunt cercetători care consideră stadiul ca fiind cel mai important factor de prognostic. Evident, stadiile avansate au cel mai rezervat prognostic.

Volumul tumoral inițial

Indiferent de efectul citoreductiei, cu cât acest volum este mai mare cu atât prognosticul este mai rezervat. Volumul tumoral rămas după efectuarea tratamentului chirurgical primar este considerat un factor de prognostic important.

Vârsta

Vârsta avansată este un factor de prognostic nefavorabil.

Prezenta şi volumul **ascitei,** chiar în absenta datelor citologice, constituie factori de prognostic negativ.

Factorii histopatologici

Gradul diferenţieri

În stadiul I, gradul diferenţierii este cel mai important factor de evaluare a prognosticului. Cazurile cu tumori bine diferenţiate (gradul 1) au un prognostic foarte bun (supravieţuiri la 5 ani de 95% sau mai mult). În acelaşi stadiu, gradul 2 are supravieţuiri de 75% - 80%, iar gradul 3 de 50% - 60%.

Invazia ganglionară

Diseminarea cancerului ovarian se realizează prin implantare peritoneală şi invazie locală. In ultima perioadă, se acordă o atenţie crescândă invaziei ganglionare. In general, se consideră că pacientele cu ganglioni negativi au prognostic mai bun.

Factorii biologici

Ploidia ADN exprimă conţinutul nuclear în ADN, măsurat prin citometria în flux. Este un factor de prognostic independent şi unul dintre cei mai semnificativi indicatori ai supravieţuirii.

Anomaliile ploidiei se observă, în general, în stadiile avansate, cu o diferenţiere redusă. Aneuploidia este un factor prognostic independent, negativ în toate stadiile.

Relaţia **receptorilor steroidieni** cu prognosticul nu este clarificată.

Relevanţa clinică a determinărilor CA 125, preoperatorii sau înainte de CHT este controversată. Modificările CA 125 în primele etape ale CHT sunt în relaţie cu intensitatea răspunsului la tratament şi cu supravieţuirile. CA 125 reprezintă un instrument de predicţie şi monitorizare a bolii.

Se consideră importantă comparaţia între titrurile existente înaintea tratamentului şi cele din timpul CHT. Testarea concentraţiilor serice ale CA 125 orientează asupra diferenţierii între cazurile care beneficiază de terapia ulterioară şi cele care nu au acest avantaj.

13

CANCERUL TUBAR

Dr. Liliana Strat

Incidență. Date generale

Cancerul tubar (leziune dezvoltată primar la nivelul trompei) este cea mai rară dintre leziunile maligne ale tractului genital. Frecvența sa este apreciată în general la aproximativ 1% (0,18% până la 1,8 %) din toate cancerele genitale. Ca urmare, experiența referitoare la această localizare malignă este extrem de limitată. Nu este surprinzător faptul că diagnosticul preoperator este extrem de rar (în mai puțin de 2% din cazuri) cel adevărat. De obicei cancerul tubar este etichetat preoperator ca o tumoră ovariană (benignă sau malignă), endometrioză, inflamație pelvină cronică sau cancer endometrial. Diagnosticul de cancer tubar poate fi uneori suspectat intraoperator dar, de cele mai multe ori, apare ca o surpriză la examenul anatomo-patologic.

A fost stabilită proporția de 1 caz cancer tubar la 150 cazuri cancer ovarian. Probabil că, în realitate, frecvența cancerului tubar este mai mare. În aprecierea incidenței ar trebui să se țină cont de posibilele confuzii de ordin microscopic cu tumorile ovariene.

Trompele sunt invadate de cele mai multe ori secundar, în stadii avansate ale cancerului de endometru sau de ovar. În marea majoritate a cazurilor (85-90%) interesarea trompelor este metastatică de la un alt punct de plecare.

Cel mai frecvent leziunea se dezvoltă în porțiunea externă a trompei (ampula tubară este punctul de plecare în aproximativ 70% din cazuri) și în cea medie (istmică, aproximativ 30%).

Etiologia este necunoscută. Ca factori de risc se citează:

- vârsta: în general cancerul tubar este o leziune specifică postmenopauzei, grupa de vârstă cu risc crescut fiind în medie 55-65 de ani; poate însă apărea la orice vârstă (cazuri raportate cu vârste de 19, 21, 80, 86 ani);
- inflamațiile cronice tubare sunt citate, după unele opinii, ca factor predispozant. Această relație este cu totul discutabilă dată fiind discrepanța între frecvența mare a infecțiilor tubare și raritatea cancerului cu această

localizare. Dintre organele genitale, trompele uterine sunt cunoscute prin marea lor sensibilitate la infecţii şi prin rezistenţa aproape totală la transformarea malignă.

- tuberculoza tubară a fost incriminată, bazat pe constatarea că poate coexista cu carcinomul tubar;
- infertilitatea.

Nu există predispoziţie geografică privind această patologie.

Patogenia este puţin cunoscută. S-a emis ipoteza conform căreia cancerul tubar este asemănător celui ovarian (din punct de vedere biologic). Leziunile primare debutează la nivelul epiteliului tubar şi tind să rămână intraluminale pentru o lungă perioadă de timp. Absenţa invaziei muscularei este foarte caracteristică. Prognosticul este favorabil atât timp cât leziunea este localizată în mucoasă. Invazia muscularei agravează prognosticul chiar dacă leziunea este limitată la trompă. **Procesul diseminării** se aseamănă celui din cancerul ovarian epitelial. Extensia se poate produce pe multiple căi: direct prin contiguitate spre endometru sau/şi spre ovar, implantare intraperitoneală prin pavilion, limfatică către ganglionii iliaci şi lomboaortici, sanguină. Organele din vecinătate ce pot fi interesate sunt endometrul, peritoneul pelvin, intestinul, marele epiploon.

Leziunile situate proximal faţă de corpul uterin vor invada în primul rând miometrul şi endometrul, pe când cele distale se vor extinde la ovare şi la ganglionii aortici. Obstrucţia pavilionului tubar poate fi un element favorabil, căci se opune diseminării intraperitoneale a cancerului.

Localizările secundare (metastatice) la nivel tubar provin cel mai frecvent de la uter şi de la ovare. În acest caz invazia se produce prin peretele tubar, după eroziunea acestuia pătrunzând în lumen.

Cancerul bilateral este raportat cu o frecvenţă variabilă (5% până la 30%) din carcinoamele tubare. Bilateralitatea ar putea fi în legătură cu originea multicentrică sau cu metastazarea de la ovar la ovar prin extensie limfatică sau printr-un fenomen analog cu cel de transmigrare a ovulului.

Anatomia patologică

Macroscopic aspectul cel mai comun descris în cancerul primitiv tubar este cel al unei trompe mult mărită de volum (uneori de dimensiunea corpului uterin sau chiar mai mare), destinsă, cu suprafaţa netedă, asemănătoare cu un piosalpinx dar fără să prezinte aderenţe. În stadiile incipiente aspectul poate fi doar de nodozitate (discretă mărire de volum localizată) într-o zonă a trompei. În aceste cazuri leziunea seamănă cu un hidrosalpinx, însă dacă apare postmenopauză posibilitatea naturii maligne trebuie suspectată.

Din punct de vedere **microscopic** forma histologică cea mai frecventă este adenocarcinomul. Problema principală este de a face diferențierea dintre localizarea tubară primară sau metastatică (cel mai frecvent cu punct de plecare ovarian). Diagnosticul anatomopatologic poate fi foarte dificil, chiar imposibil în stadiile avansate.

Cancerul secundar tubar se citează în 75-88% din cazuri. Este uşor de înțeles de ce în stadiile avansate diferențierea între leziunile primare şi secundare este dificilă, chiar imposibilă. Există unele similarități între carcinomul tubar primar şi cancerul endometrial.

Aspectul microscopic caracteristic pentru cancerul primitiv tubar este de carcinom tipic compus din celule epi-teliale anormal de înalte. Carcinomul apare aşadar în mucoasă şi are frecvent o componentă papilomatoasă cu caractere histologice de endosalpinx. Tranziția între eiteliul tubar normal şi cel malign trebuie evidențiată. Dacă şi ovarele sunt interesate trebuie făcută diferențierea între cancerul cu localizare primară ovariană. În situațiile în care este un carcinom ovarian extins la trompă interesarea seroasei este foarte evidentă, în timp ce mucoasa endosalpinxului poate să nu fie interesată în aceste cazuri diagnosticul este uşor de precizat). Interesant este că în carcinomul primitiv tubar există de obicei diseminare intra-peritoneală înainte ca ovarele să fie afectate. Dată fiind posibilitatea însămânțărilor maligne peritoneale precoce, rolul citologiei peritoneale (lavajul peritoneal) este extrem de important.

În cazurile cu leziune limitată la trompă este utilă aprecierea exactă a extensiei: dacă este interesată numai mucoasa, leziunea este in situ (foarte rar) şi prognosticul este bun; dacă şi musculara este interesată leziunea este invazivă şi prognosticul nefavorabil chiar dacă cancerul este limitat la trompă. Diagnosticul histopatologic ridică probleme deosebite, necesită profesionalism şi experiență.

Pentru **diferențierea** cancerului tubar primar de cancerul tubar metastatic se folosesc criteriile histopatologice stabilite de C.Y. Hill (1950):

- tumora se dezvoltă din endosalpinx (din lumenul tubar);
- examenul histologic identifică epiteliu de mucoasă tubară şi este demonstrabilă tranziția de la epiteliu benign la cel malign;
- ovarele şi endometrul sunt normale sau prezintă tumori mai mici decât cele tubare.

Înafară de forma histologică cea mai frecventă (adenocarcinomul), au fost descrise şi alte variante, rare: sarcomul, rabdomiosarcomul, teratomul malign.

Simptome. Diagnostic pozitiv

De cele mai multe ori diagnosticul este cel mult suspectat intraoperator şi furnizat de examenul anato-mopatologic al piesei de exereză.

Simptomatologia este nespecifică, a fel ca în cancerul ovarian, însă, medicul trebuie să fie avertizat că este posibil ca frecvenţa cancerului tubar să fie subestimată, în consecinţă să caute şi să interpreteze anumite simptome ce pot orienta diagnosticul.

Lipsa simptomelor specifice explică întârzierea diagnosticului şi aplicarea tratamentului. Simptomele se instalează când boala este avansată. Triada simptomatică clasică include: scurgere vaginală sanguinolentă sau apoasă, durere, prezenţa formaţiunii pelvine. Cel mai frecvent este vorba de o femeie aflată în postmenopauză.

Triada simptomelor se înregistrează la mai puţin de 15% din cazuri iar frecvenţa simptomelor separate este, în medie, 40% sângerare, 43% formaţiune pelvină palpabilă, 37% durere, 34% scurgeri vaginale cu aspect apos.

Metroragia, simptomul cel mai frecvent, se manifestă ca sângerări neregulate care, dacă apar postmenopauză, ridică cel mai frecvent suspiciunea unui cancer endometrial.

Scurgerea vaginală, apoasă sau sanguinolentă, este un simptom comun (prezent până la 50% din cazuri). Este cunoscută drept „vomica tubară” sau hidrops tubar. Scurgerea poate fi apoasă, seroasă, gălbuie, intermitentă, urmare a unei dureri pelvine colicative.

Durerea este explicată de distensia tubară, se manifestă în etajul abdominal inferior, caracteristic sub formă de crampă sau jenă, greutate pelvină şi este urmată de scurgerea vaginală apoasă, profuză. După eliminarea unui astfel de debaclu durerea scade sau dispare pentru un timp. Această asociere este considerată specifică pentru cancerul tubar.

La palparea abdomenului se poate constata prezenţa ascitei (în stadiile avansate). Formaţiunea pelvină palpabilă este prezentă în aproximativ jumătate din cazuri.

Diagnosticul pozitiv preoperator se realizează rar. În literatură, această performanţă este citată între 0% şi 10%. Elementele ce pot orienta diagnosricul sunt cele descrise, în special dacă sunt prezente la paciente aflate în postmenopauză. Triada durere, metroragie, leucoree apoasă (hidroree) se întâlneşte foarte rar dar când apare este patognomonică. Istoricul de metroragie neexplicată, persistentă, fără elemente maligne în produsul de chiuretaj şi fără altă cauză organică ori hormonală trebuie să atragă atenţia.

Examenele paraclinice sunt puţin utile pentru diagnostic.

Citologia exfoliativă cervico-vaginală are valoare discutabilă în special prin rata mare a rezultatelor fals negative. Totuşi, persistenţa citologiei pozitive în absenţa leziunilor cervicale şi endometriale, creşte gradul suspectării leziunii tubare.

Biopsia endometrului este utilă pentru excluderea adenocarcinomului endometrial, leziune care constituie de multe ori indicația operațiilor în urma cărora, uneori, se evidențiază cancerul tubar.

Ecografia transvaginală reprezintă unul dintre cele mai importante mijloace ale diagnosticului preoperator. Se consideră că diagnosticul proceselor tumorale tubare cu ajutorul ultrasunetelor este o probă de competență, cu atât mai mult cu cât în stadiile avansate diferențierea ecografică între procesele tubare şi cele ovariene este mai dificilă. Metoda Doppler furnizează relații suplimentare în legătură cu conținutul luminal şi rapoartele cu celelalte structuri pelvine.

Laparotomia exploratorie face parte din diagnostic la fel ca şi în cancerul ovarian şi este importantă pentru stadializarea intraoperaorie. Diagnosticul de certitudine aparține strict examenului anatomopatologic pe piesa de exereză.

Stadializarea FIGO (1991) a carcinomului tubar:

- Stadiul 0 - Carcinom in situ (limitat la mucoasa tubară);
- Stadiul I - Tumoră limitată la trompă;
  - IA Tumoră limitată la o trompă, cu extindere la submucoasă şi/sau musculoasă, fără penetrarea seroasei, fără ascită;
  - I IB Tumoră limitată la ambele trompe, cu interesarea submucoasei şi/sau musculoasei, fără penetrarea seroasei, fără ascită;
  - IC Primele două aspecte dar cu interesarea seroasei, sau cu ascită conținând celule maligne, sau cu lavaj peritoneal pozitiv;
- Stadiul II - Tumora interesează una sau ambele trompe, extensie pelvină;
  - IIA Invazia uterului şi/sau ovarelor;
  - IIB Invazia altor structuri pelvine;
  - IIC Primele două situații şi ascită cu celule maligne sau lavaj pozitiv;
- Stadiul III - Tumora afectează una sau ambele trompe, implante peritoneale în afara pelvisului şi/sau ganglioni pozitivi, metastaze hepatice superficiale, extensie la intestin sau marele epiploon confirmată histologic;
  - IIIA Tumoră limitată la pelvis, ganglioni negativi, diseminări peritoneale abdominale confirmate histologic;
  - III B Tumoră interesând una sau ambele trompe, implante peritoneale abdominale confirmate histologic < 2 cm, ganglioni negativi;
  - IIIC Implante abdominale > 2 cm şi/sau ganglioni retroperitoneali sau inguinali pozitivi;
- Stadiul IV - Tumora interesează una sau ambele trompe, cu metastaze la distanță, prezența lichidului pleural cu citologie pozitivă, metastaze în parenchimul hepatic.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rând cu alte procese maligne. Cancerul tubar este evidenţiat în post-menopauză. În această perioadă, sângerarea este cel mai frecvent explicată de carcinomul endometrial.

Diferenţierea de cancerul ovarian, uneori foarte dificilă, se realizează utilzând criteriile histologice descrise.

Diferenţierea mai poate fi făcută cu boala inflamatorie pelvină, endometrioza, fibromul uterin pediculat subseros, hidrosalpinx, piosalpinx.

Tratament

În general, acesta este similar celui din cancerul ovarian. Metodele terapeutice sunt chirurgia, radioterapia şi chimioterapia.

Chirurgia. Operaţia chirurgicală reprezintă metoda esenţială în tratamentul primar. După laparotomie, recoltarea pentru citologia peritoneală şi evaluarea extensiei leziunilor se practică operaţia standard - histerectomia totală cu anexectomie bilaterală şi omentectomie parţială.

Radioterapia. Această metodă a fost utilizată frecvent dar încă n-au fost emise concluzii definitive privind eficienţa sa. În general, se consideră că nu este foarte utilă pentru că extinderea cancerului tubar, mai mult decât a celui ovarian, se face prin dispersie în suprafaţă (în primul rând pe peritoneu) încât ajunge uşor pe suprafaţa ficatului şi rinichilor, organe care în cursul iradierii trebuie protejate pentru a nu fi lezate, deci radioterapia nu are efect asupra lor.

Chimioterapia. Primele cazuri cărora li s-a aplicat această metodă erau tratate fără succes prin chirurgie sau/şi radioterapie. După 1980, au fost utilizate combinaţii conţinând Cisplatin (50-100 mg) Ciclofosfamidă (500-600 mg) cu sau fără Doxorubicină (50 mg). În general chimioterapia pare mai puţin eficientă decât în cancerul de ovar. Unii consideră că radio-terapia este superioară chimioterapiei. Instilarea intraperitoneală de fosfor coloidal radioactiv (după omentectomie parţială, excluzând în mare parte epiploonul ce are mare pentru ^{32}P), poate fi eficientă pe peritoneul visceral şi parietal. Second-look operation poate fi tentată după chimioterapie. Recurenţele beneficiază tot de chimioterapie.

Prognostic

Prognosticul este comparabil cu cel al cancerului ovarian, deci este rezervat. Rata generală a supravieţuirilor la 5 ani este aproximativ 40%. Cel mai important factor de prog-nostic este stadiul. Sunt în discuţie şi alţi factori de prognostic: volumul tumorii iniţiale, indirect deci, stadiul, volumul tumoral rezidual operaţiei chirurgicale, invazia spaţiului vasculo-limfatic.

Cancerul vulvar

Incidență

Cancerul vulvar este o leziune rară, reprezintă 4-5% din cancerele ginecologice şi aproximativ 1% din toate cancerele feminine. Anual în SUA se raportează cam 3500 de cazuri noi şi 900 decese prin această boală. Incidența cancerelor vulvare a rămas stabilă în ultimele două decade, spre deosebire de rata leziunilor precanceroase care, în aceeaşi perioadă de timp, a înregistrat o creştere mai mult decât dublă. Cauza creşterii numărului de astfel de cazuri nu este clarificată.

Localizare

Vulva reprezintă organul genital feminin extern şi include labiile mari, labiile mici, clitorisul şi vestibulul vulvar. Carcinomul interesează în 70% din cazuri labiile (mai ales cele mari) şi mai rar (15-20%) clitorisul şi (15-20%) perineul (regiunea dintre vagin şi anus). Leziunile maligne se dezvoltă cel mai frecvent la nivelul marginilor interne ale labiilor mari sau mici, mai rar la nivelul clitorisului, glandelor Bartholin, introitului vaginal.

La 5% din paciente carcinomul poate fi localizat concomitent în sedii diferite.

Istorie naturală. Factori de risc

Forma cea mai comună a cancerului vulvar (scva-moasă) se dezvoltă în general pe un fond de patologie preexistentă şi are creştere lentă. Leziunile considerate stări precanceroase evoluează mulți ani (2 până la 8) limitate la epiteliu şi sunt denumite **neoplazii intraepiteliale vulvare** (VIN: VIN 1, VIN 2, VIN 3, ultimul indicând progresia reală spre cancer). Displazia este un alt termen utilizat pentru leziunile precanceroase (uşoară, moderată, severă, carcinom in situ). Cele mai multe femei cu VIN sau displazie nu vor dezvolta cancer, dar este imposibil de prevăzut care sunt leziunile periculoase, deci tratamentul VIN este foarte important. În trecut cazurile cu VIN erau incluse în distrofii însă cele mai multe leziuni din această categorie nu sunt stări precanceroase, de aceea termenul nu se mai foloseşte.

Factori de risc

- *Vârsta.* Cele mai multe cancere vulvare apar în postmenopauză. Vârsta medie este 65 de ani dar studiile demonstrează tendința acestui cancer de a deveni mai comun la vârste mai apropiate de 50 de ani. Aproximativ 85% din cazuri sunt peste 50 de ani şi jumătate din paciente au peste 70 de ani la momentul diagnosticului. Totuşi, 15% sunt paciente sub 40 de ani. Cazurile cu vârste în jur de 70 ani au mai des forme invazive; formele preinvazive sunt apanajul vârstelor cu două decade mai tinere.

- *Infecţiile* transmise sexual, partenerii sexuali multipli, practicile sexuale. Infecţia genitală cu HPV (condiloma acuminata) este intens discutată ca factor de risc. Sunt incriminate atât tipurile 6 şi 11, considerate cu risc scăzut, dar şi tipurile 16, 18, 31 (cu risc înalt, prezente mai ales la tinere). Unele opinii consideră că există două tipuri de cancer vulvar: leziuni la femei tinere, asociate infecţiei HPV şi leziuni la categoria de vârstă înaintată, fără legătură cu HPV.
- VIN. Adevărata leziune precursoare este VIN 3. Asocierea VIN 3 cu cancerul vulvar este raportată în general sub 10% dar se pare că este mult mai frecventă, ajungând până la 50%. VIN au tendinţa multifocalităţii, sunt asociate cu HPV şi apar la femeile tinere. Aproximativ 1% până la 10% din VIN 3 netratate progresează spre leziunea malignă, după alţi autori 7 din 8 cazuri VIN 3 netratate dezvoltă cancer invaziv. Progresia VIN 1 şi VIN 2 este raportată ocazional.
- iritaţii cronice vulvare şi vaginale
- alte cancere genitale (în special CIN sau cancer cervical în antecedente)
- fumatul
- infecţia HIV
- lichenul scleros
- imunodeficienţa
- melanomul cu altă localizare.

Anatomie patologică

Peste 90% sunt carcinoame scvamoase, cu punct de plecare tegumentul vulvar. Al doilea tip de cancer vulvar este melanomul (2-4%) ce are ca punct de plecare melanocitele. Cam 5-8% din toate melanoamele femeii apar la nivelul vulvei (labiile mici şi clitorisul).

Un mic procent de cancere vulvare se dezvoltă din glande (Bartholin sau excepţional, sudoripare).

Boala Paget a vulvei este o altă formă. Cam 20-25% din pacientele cu boală Paget vulvară au şi adenocarcinom al glandei Bartholin.

Sarcoamele sunt rare sub 2%, se dezvoltă rapid din ţesutul conjunctiv subepitelial, pot apărea la orice vârstă (şi în copilărie).

Carcinomul verucos şi cel cu celule bazale sunt varietăţi rare.

Diagnostic

Nu există screening. Singura metodă de depistare este examenul periodic. Aproape toate cazurile cu cancer invaziv sunt simptomatice. În stadiile precoce simptomatologia lipseşte sau e frustă.

Simptome şi semne în VIN

Cel mai comun simptom este pruritul persistent care nu se ameliorează. Leziunile se prezintă ca o îngroşare mai decolorată a tegumentului. Uneori pot fi roşii, roz sau mai închise decât tegumentul din jur. Pot fi trecute cu vederea sau confundate, nu numai de paciente, dar şi de medici.

Simptomele cancerului invaziv

Sunt aceleaşi ca ale leziunilor intraepiteliale, mai accentuate. Pe măsură ce invazia şi creşterea progresează se identifică mai uşor o tumoră (formaţiune unică sau multiplă roşie, roz sau albă cu aspect de verucă sau de eroziune). Uneori se remarcă o zonă vulvară ce poate fi albă şi aspră. Jumătate din cazuri prezintă prurit persistent şi formaţiune. Restul acuză durere, arsură, disurie, sângerări (înafara menstruaţiilor, dacă mai sunt prezente), secreţii vulvo-vaginale; ulceraţia care persistă mai mult de 1 lună este un alt semn important.

Melanomul malign: formaţiune închisă la culoare sau modificarea aspectului unei aluniţe prezente de mult timp (asimetrie, margini neregulate, culoare diferită în zone diverse, mai mare de 6 mm în diametru). Cel mai important caracter este modificarea ce interesează dimensiunile, forma sau culoarea unei aluniţe cunoscute.

Cancerul glandei Bartholin poate mima chistul (formaşiune pe o latură a introitului), de aceea diagnosticul este de multe ori întârziat.

Boala Paget vulvară: apare ca o arie de ulceraţie, zona cu erupţie papuloasă roşie este caracteristică.

Carcinomul verucos: are aspect conopidiform, asemă-nător cu verucile genitale, are prognosticul cel mai bun.

Diagnostic

Anamneza urmăreşte să identifice factorii de risc şi simptomele.

Examenul fizic trebuie să fie competent şi atent. Examenul ginecologic constă în inspecţie care identifică leziunile mai sus descrise. Etapa următoare este prelevarea biopsiei după badijoinare cu acid acetic (nu cu albastru de toluidină), eventual ghidată colposcopic. Biopsia se poate recolta cu lama de bisturiu sau prin perforaţie (punch biopsy).

Stadializarea clinică preoperatorie (determinarea exten-siei cancerului) se bazează pe concluziile examenului clinic privind dimensiunea tumorii vulvare şi examenul teritoriilor ganglionare, coroborate cu rezultatele examenelor paraclinice ce apreciază diseminările în teritoriul limfatic şi la distanţă:

- cistoscopie;
- proctosigmoidoscopie;
- examen pulmonar cu raze X;
- CT cu substanţă de contrast;
- MRI, PET.
- Diseminarea limfatică N
- N0 nu există diseminare limfatică
- N1 diseminare în ganglionii inghinali de aceeaşi parte cu leziunea
- N2 diseminare în ganglionii inghinali de aceeaşi parte cu leziunea şi controlaterali

Stadializarea

- Stadiul 0 = TisN0M0, cancerul vulvar cu celule scvamoase limitat la tegumentul vulvar, cancerul vulvar in situ sau boala Bowen
- Stadiul I = T1N0M0, cancer la nivelul vulvei sau perineului sau ambele, leziune cu diametrul mai mic sau cel mult egal cu 2 cm, fără diseminare ganglionară
  IA = T1a invazie sub 1 mm
  IB = T1b invazie mai mare de 1 mm
- Stadiul II = T2N0M0, tumoră la nivelul vulvei sau perineului sau ambele, mai mare de 2 cm, fără diseminare ganglionară
- Stadiul III = T1-T2N1M0 sau T3N0-N1M0, cancer la nivelul vulpei sau perineului sau ambele extins la ţesuturile din jur (uretră, vagin, anus) şi în ganglionii inghinali homolaterali, fără diseminare la distanţă
- Stadiul IVA = T1-3N2M0 sau T4N0-3 M0, cancer extins în ganglionii inghinali bilateral sau înafara ţesuturilor vecine la porţiunea superioară a uretrei, vezică, rect sau osul pubian
- Stadiul IVB = cancer extins la distanţă în organism

Conduita preventivă se referă la reducerea factorilor de risc, depistarea şi tratamentul leziunilor precanceroase.

Reducerea riscului infecţiei cu HPV este posibilă prin evitarea practicilor sexuale predispozante, întârzierea debutului vieţii sexuale, limitarea numărului partenerilor sexuali, dat fiind că prezervativul nu protejează, contactul cu tegumentul transmite virusul.

Foarte utilă este administrarea de vaccinuri pentru tipurile 16 şi 18, dar şi pentru tipurile cu risc înalt; cu aportul vaccinului HPV, jumătate până la 2/3 din cazuri pot fi prevenite.

Educaţia populaţiei în vederea reducerii factorilor de risc şi supravegherea atentă a grupelor cu risc poate preveni progresia spre formele invazive.

Renunţarea la fumat este utilă ca măsură profilactică.

Depistarea şi tratamentul stărilor precanceroase se realizează prin:

- control medical periodic
- tratamentul VIN, opţiunile terapeutice fiind excizie, vaporizare laser, 5 fluorouracil; după tratament citologie şi colposcopie toată viaţa.
- excizia aluniţelor atipice
- examen vulvar periodic odată cu Pap test
- autoexaminare cu oglinda

Tratamentul

Din anii 1940-1950 tehnica vulvectomiei radicale cu limfadenectomie inghinală bilaterală a devenit tratamentul chirurgical standard pentru cancerul vulvar. În ultimele două decade au fost propuse şi practicate modificări în sensul restrângerii exciziilor chirurgicale în cazuri selectate, variante care, deşi nu au ameliorat în mod evident supravieţuirile, au contribuit la scăderea morbidităţii asociate tehnicilor radicale (limfedem, infecţie, durere) şi au ameliorat impactul lor psihologic. Principiul modern de abordare a cazurilor este cel al individualizării tratamentului, adaptat optim fiecărei situaţii. În plus, tendinţa este de punere în practică a variantelor de tratament chirurgical conservator atât în ce priveşte exciziile vulvare (pentru tumorile unifocale înconjurate de ţesut normal), cât şi limfadenectomia.

Înţelegerea tacticii terapeutice în cancerul vulvar invaziv este fundamental legată de cunoaşterea căilor de diseminare. Acestea sunt:

- extinderea directă la ţesuturile adiacente (vagin, uretră, anus, rect, pubis);
- embolizare limfatică în ganglionii regionali;
- hematogenă, în alte organe (ficat, pulmon, oase), eventualitate rară şi tardivă asociată stadiilor avansate.

Tratamentul chirurgical

Alegerea celei mai bune forme de tratament chirurgical trebuie să cântărească obligativitatea ridicării cancerului şi importanţa menţinerii funcţiei sexuale. Astăzi radicalitatea chirurgiei este bine judecată. Impactul sexual al vulvectomiei trebuie să fie luat în considerare în momentul fixării conduitei. Cazurile depistate în stadii precoce beneficiază de procedee mai restrânse, atât în ce priveşte excizia vulvară, cât şi limfadenectomia. Studii în curs testează rolul limfadenectomiei santinelă în cancerul vulvar. RT şi CHT completează chirurgia. Stadiile avansate trebuie să fie tratate radical.

Procedee chirurgicale:

Chirurgia cu laser pentru VIN, nu pentru cancerul invaziv.

Excizia locală cu margini oncologice sau vulvectomia parţială.

Vulvectomia simplă (extirparea vulvei) exclude o parte a vulvei, cu țesut profund

Vulvectomia radicală ce poate fi parţială sau completă exclude întreaga vulvă şi țesuturile profunde, inclusiv clitorisul

Limfadenectomia inghinală unilaterală sau bilaterală disecţia se realizează de obicei unilateral, prin incizie separată, trasând incizia la 2 cm deasupra pliului inghinal; plaga se drenează obligatoriu. Rar se indică bilateral (localizările centrale).

Biopsia ganglionului santinelă (identificat cu material radioactiv sau colorant vital) prin care se pot evita efectele limfadenectomiei (edemul) este încă în stadiul experimental. Se mai poate practica biopsia ganglionară cu ac fin sau excizia ganglionilor mari aflați lângă leziune.

Exenterația pelvină exclude şi alte țesuturi (colon, vezică) este mutilantă, poate fi uneori indicată în stadiile III, IV.

Terapia funcție de stadiu

Stadiul 0 (neoplazie vulvară intraepitelială):

- excizie locală, laser chirurgie sau combinații;
- excluderea tegumentului vulvar (skinning vulvectomy);
- CHT sub formă de unguente.

Stadiul I:

- excizie largă locală mergând până la hemivulvectomie
- vulvectomie radicală cu excizia ganglionilor inghinali unilateral (de aceeaşi parte cu leziunea, uneori bilateral
- RT ca formă unică de tratament (la paciente selectate)

Stadiul II:

- vulvectomie radicală şi limfadenectomie inghinală bilaterală sau vulvectomie radicală modificată cu limite oncologice + RT pelvină dacă ganglionii sunt invadați sau RT formă unică (cazuri selectate)

Stadiul III:

- vulvectomie radicală şi limfadenectomie inghinală bilaterală + RT pelvină şi inghinală dacă ganglioni sunt invadaţi sau tumora primară este voluminoasă
- RT şi CHT urmată de chirurgie radicală
- RT +/- CHT (cazuri selectate).
- Stadiul IV
- exenteraţie pelvină
- chirurgie radicală + RT
- RT + chirurgie
- RT +/- CHT

Urmărirea după tratament constă în: control ginecologic de două ori pe an, colposcopie, biopsie dacă sunt necesare. Cam 10% din recurenţe apar în primii 5 ani, ceea ce justifică impor-tanţa urmăririi la distanţă. Recurenţa semnifică leziunea canceroasă ce reapare după tratament, poate fi vulvară sau poate avea alt sediu. Recurenţa locală se tratează chirurgical.

Diseminările la distanţă beneficiază de CHT (cisplatin methotrexat, bleomicin, mitomicin C). Totuli ratele de răspuns la CHT sunt reduse iar răspunsul este de durată scurtă. Noi agenţi biologici, cum ar fi erlotinib, par să dea rezultate bune.

Tratamentul adenocarcinomului vulvar

Dacă este prezentă doar boala Paget fără carcinom invaziv tratamentul constă în excizie locală sau simplă vulvectomie. Dacă se asociază adenocarcinom al glandei Bartholin sau glandelor sudoripare de la nivelul tegumentului vulvar se recomandă vulvectomia radicală cu limfadenectomie inghinală bilaterală.

Tratamentul melanomului vulvar

Opţiunea terapueutică depinde de profunzimea invaziei. Dacă profunzimea invaziei este mai mică de 0,75 mm se practică vulvectomie parţială cu limite oncologice de 2 cm. Vulvectomia radicală este rar utilizată, rezervată cazurilor cu extensie vulvară mare.

Direcţii noi de cercetare vizează domenii multiple:

Prevenţia: studiul oncogenelor, genelor supresoare de cancer, terapii genetice; vaccinuri.

Tratamente noi pentru leziunile precanceroase: Imiquimod (Aldara) sub formă de cremă pentru tratamentul VIN (stimulează sistemul imun să distrugă celulele canceroase, reduce pruritul şi durerea, evită tratamentul standard chirurgical).

Tratamentul chirurgical: restrângerea rezecţiilor chirurgicale adaptat strict individual, limfadenectomie santinelă (implementarea procedeului în tratamentul de rutină al stadiilor precoce de cancer vulvar necesită control la fiecare pas al acestui procedeu multidisciplinar; se consideră că pentru experienţă reală sunt necesare cel puţin 5-10 cazuri pe an pentru fiecare chirurg).

Reducerea complicaţiilor post limfadenectomie prin obstrucţia limfaticelor cu materiale noi (ţesut făcut din fibrină ce acţionează local ca un clei).

Tehnici noi de iradiere: RT cu intensitate modulată pentru a evita o parte din efectele secundare; terapie fotodinamică.

Protocoale terapeutice asociate: chirurgie, RT, CHT.

Prognosticul depinde de stadiu, vârstă şi starea generală de sănătate, recurenţe. Supravieţuirea la 5 ani funcţie de stadiu: stadiul I: 77-93%, stadiul II 55-85%, III 31-43%, supravieţuiri rare peste cinci ani în stadiul IV.

Supravieţuirea funcţie de status-ul ganglionar (la 5 ani): cazuri fără invazie ganglionară 96%; cu invazie în gangionii inghinali 64%.

14

CANCERUL GLANDEI MAMARE

Prof. Dr. Mihai Pricop

Importanța studiului

Cancerul sânului reprezintă cauza de mortalitate cea mai frecventă la femeia între 35 şi 55 de ani. Leziunea a fost considerată decade întregi ca o boală inițial chirurgicală. S-a ajuns la concluzia că afecțiunea se caracterizează prin existența micrometastazelor oculte la distanță încă din stadiile incipiente.

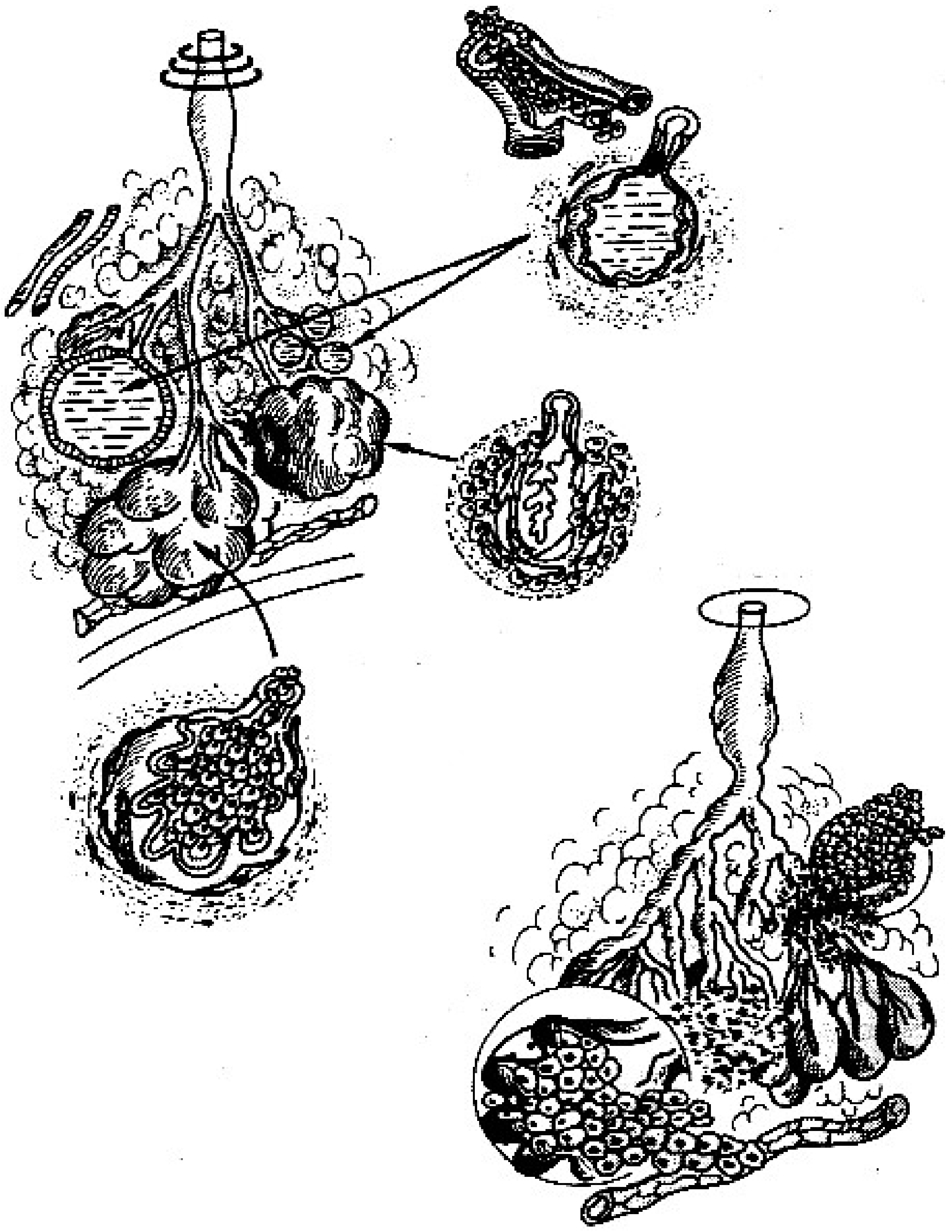
Este un cancer hormonodependent. Diagnosticul precoce îşi păstrează, desigur, importanța, iar contribuția medi-cului generalist poate fi una reală.

Tratamentul are rezultate staționare. Cu toate progresele terapeutice, rata mortalității nu s-a modificat în ultimii 35 de ani (stadii avansate ale bolii).

Noțiuni de morfofiziologie a glandei mamare

La nivelul tegumentelor, glandele sebacee mamelonare se transformă, în cursul sarcinii, în tuberculii Montgomery. Țesutul adipos se află dispus pre- şi retromamar.

Glanda mamară este constituită dintr-o capsulă fibroasă, lobi, lobuli, acini. O serie de travee conjunctive realizează aspectul lobulat al glandei, fiecare dintre cei aproximativ 20 de lobuli fiind drenat de un canal galactofor. Există, deci, 15–20 canale galactofore înconjurate de celule mioepiteliale şi țesut conjunctiv. Leziunea canceroasă se dezvoltă cel mai frecvent pornind de la arborele galactoforic.



Glanda mamară - structura

Hormonodependența țesutului glandular mamar se află sub controlul următoarelor categorii hormonale:

- **estradiolul,** care induce sinteza receptorilor pentru estrogeni şi progesteron, proliferarea canalelor galactofore, stimularea activității mitotice şi, în absența balansului progesteronic, formarea de chisturi glandulare, fibroadenoame, leziuni de fibroză; creşte permeabilitatea capilarelor şi edemul conjunctiv; efectele estrogenice, necontracarate de progesteron, constituie un factor favorizant în geneza cancerului de sân; prezența receptorilor estrogenici crește rata supraviețuirii, prin răspunsul la tratamentul endocrin;
- **progesteronul** are următoarele acțiuni: inactivarea estrogenilor la nivelul organului țintă, reducerea concentrațiilor receptorilor estrogenici; activitate antimitotică (pe fond anterior influențat estrogenic); acțiuni

antiedematoase; absența receptorilor progesteronici este un element nefavorabil, mai semnificativ decât absența estrogen-receptorilor;

– **prolactina** influențează diferențierea acinilor şi intervine în lactație stimulând activitatea secretorie a epiteliului glandular, creşterea celulelor epiteliale acinoase, sinteza receptorilor estrogenici;

– **alți factori** care intervin în mecanismele dependent hormonale la nivelul glandei mamare: **glucocorticoizii, GH, T3, T4, EGF, TGFα, IGF I.**

Epidemiologie

- cancerul mamar este cea mai frecventă formă de proces malign feminin (în unele țări, depăşit de cancerul pulmonar) ;
- cea mai frecventă cauză de deces înainte de 50 ani ;
- frecvența este de 5 ori mai mare în America de Nord față de Japonia
  - mai puțin frecvent în Asia şi în țările în curs de dezvoltare
  - în țările vestice riscul este 1 din 8 → 1 din 12 femei
  - anual, în toată lumea, sunt nou diagnosticate peste 1 milion cazuri.

Istoria naturală a cancerului glandei mamare

Activitatea proliferativă a epiteliului mamar este în legătură cu gradul diferențierii. **Lobulii** sunt segmentele cele mai intens influențate de secreția ovariană.

Lobulii sunt de **4 tipuri;** în raport cu vârsta femeii, cele mai mari rate ale proliferărilor este observată la lobulul **de tip 1 al nuliparelor tinere** (lobulul tip 4 fiind caracterizat prin diferențiere completă şi caracteristic lactației).

Conținutul structurilor lobulare în ER α şi PR este în raport direct cu intensitatea proliferărilor, fiind maxim în lobulul tip 1 şi scăzând progresiv în lobulii de tipurile 2, 3, 4.

Celulele lobulului sau canalului galactofor pot fi puncte de plecare în succesiunea: hiperplazie simplă, hiper-plazie atipică, cancer *in situ*, microcancer. Timpul de dublare mediu este de 3 luni (limite: o săptămână până la 1 an).

Pentru a deveni clinic palpabilă (cca 1 cm) sunt necesari 10 ani (limite 1,5-20 ani). S-a constatat că aproximativ 3 milioane celule canceroase sunt deversate în sânge sau limfă în 24 ore. În momentul diagnosticului clinic, metastazele sunt realități.

Extinderea procesului se poate produce pe mai multe căi:

– **în lungul canalului galactofor;**

– **multicentric** (țesut adipos, conjunctiv, piele);

– **limfatic** (când diametrul tumorii este mai mic de 3 cm, 1/3 din cazuri sunt cu ganglioni pozitivi; când acelaşi diametru este mai mare de 3 cm 1/2 din cazuri sunt cu ganglioni pozitivi; localizările din cadranele interne produc frecvent invazia ganglionilor mamari interni);

– **metastazare la distanţă, pe cale venoasă şi/sau limfatică,** în următoarele sedii: os (43%), pulmon şi pleură (29%), ficat (17%), creier (5%).

Cancerul glandei mamare este o boală generală. Metastazele microscopice există în momentul tratamentului iniţial. Se pun două probleme importante: cea a realizării diagnosticului precoce şi cea a chimioterapiei.

Cancerul de sân este hormonodependent (75% din cazuri sunt estrogen-receptor pozitive, 30% sunt progesteron-receptor pozitive).

Dozarea receptorilor se poate face în tumora primitivă, ganglioni sau metastaze. Cazurile receptor-pozitive răspund la hormonoterapie şi au un prognostic mai bun.

Factori de risc

- Cancerul mamar este o boală multifactorială (factori endogeni şi exogeni)
- Cei mai importanţi factori de risc
    - vârsta
    - istoricul personal şi familial

■ *Vârsta* – factor important, direct proporţional
- foarte rar înainte de 30 ani ;
- spre 50 ani frecvenţa creşte peste 10 ori ;
- 80-85 ani frecvenţa creşte de 15 ori comparativ cu intervalul 30-35 ani

■ *Antecedente personale*
- În SUA, 20% dintre femeile sub 50 ani au biopsii mamare pentru procese benigne
- leziunile neproliferative nu reprezintă un risc
- leziunile proliferative prezintă un risc crescut mai ales dacă se însoţesc **de atipii**
    - hiperplaziile atipice (lobulare, ductale) au un risc de 4-5 ori mai mare
    - în cazul hiperplaziei atipice la care se adaugă o rudă de gradul I cu cancer mamar, riscul creşte de 11 ori
    - leziunile proliferative fără atipie cresc riscul de 1,5-2 ori

- **LCIS, LDIS** (leziuni precanceroase : LCIS = carcinom lobular „in situ"; LDIS = carcinom ductal „in situ") : LCIS este un factor de risc, mai mult decât un precursor anatomic al cancerului invaziv) ; mastectomia pentru această leziune este profilactică (mai puţin terapeutică)
  - LCIS aduce un risc relativ de cancer invaziv de 6,9 până la 12 ;
  - DCIS este considerat un « precursor »
    Tratamentul constă în mastectomie parţială şi RT (cu condiţia să nu fie multicentric).
- cancerul invaziv (în antecedente) constituie un factor pentru sânul controlateral
  - riscul este 1% pentru fiecare an de supravieţuire ;
  - riscul cumulativ este de 5 ori mai mare faţă de populaţia generală ;
- alţi factori de risc pentru sânul controlateral :
  - cancerul mamar ereditar şi familial
  - RT la vârstă tânără
  - LCIS
  - cancer multicentric
  - vârsta tânără la prima localizare.
- ■ *Istoricul familial* probabil, cel mai bine codificat factor de risc
  - rude de gradul I (mama, surori, fiice), la care se adaugă alte elemente de risc : diagnostic la vârstă tânără, bilateralitate
  - ereditar = subset al cancerului mamar familial în care incidenţa bolii este legată de o dominanţă autosomală (5-10% din cancerele mamare sunt explicate de o mutaţie specifică moştenită)

Alţi factori de risc

- ■ *Menarha* precoce (11-14 ani), creşte riscul cu 10-30%
- ■ *Menopauza* tardivă (peste 55 ani) creşte riscul cu 45%

(durata ciclurilor menstruale active)

- ■ *Factori de reproducere*
  - nuliparitatea
  - prima sarcină după 35 ani

(ambele dublează riscul)

  - multiparitatea
  - lactaţia prelungită
- ■ *Greutatea* mare la naştere
- ■ *Obezitatea* după menopauză
- ■ *Dieta*
- creşterea aportului nutritiv energetic

- creşterea ingestiei de grăsimi, carne, alcool
- riscul este scăzut de ingestia de fibre, fructe, vegetale, vitamine antioxidante, fitoestrogeni

■ *Activitatea fizică intensă* (scade riscul) se însoţeşte de pubertate tardivă şi, mai frecvent, de amenoree

■ *Factori hormonali*

- hormonii sexuali endogeni cresc riscul
- PRL creşte riscul
- THS creşte riscul cu 2% pentru fiecare an de utilizare. Magnitudinea riscului reprezentat de THS pentru cancerul mamar este similară celei reprezentate de menopauza tardivă; persoanele care au întrerupt utilizarea THS de peste 5 ani nu au risc crescut
- contracepţia orală induce un risc relativ redus.

■ *Iradierea* produce efecte dependente de doză, de vârsta la care s-a făcut iradierea (mai ales la anumite subgrupuri, spre exemplu cu anumite mutaţii)

■ *Densitatea mamografică* crescută a parenchimului glandular poate favoriza creşterea riscului.

Genetica în cancerul mamar

5-10% dintre cazurile cu cancer mamar se datorează unor mutaţii (alterări ale codului genetic)

- genele BRCA1 şi BRCA2 (mutaţii într-un număr redus de cazuri)
- sindromul **Li-Fraumeni** (datorat în special genei p53)
- sindromul **Cowden** (gena *pten*).

Funcţiile acestor gene nu sunt prea bine cunoscute.

■ *Modele utilizate pentru estimarea riscului*

- Au fost stabilite 3 grupe de risc

Risc	Populaţie%	Riscul pe durata vieţii	Riscul relativ
Standard	97%	<1:6	<2
Moderat	2%	1:4-1:6	
Înalt			

- modelul **Gail** foloseşte următoarele variabile :
  - numărul rudelor de gradul 1 cu cancer mamar
  - vârsta la naşterea primului copil viu
  - vârsta menarhăi
  - istoric de hiperplazie atipică

    - numărul biopsiilor mamare
- modelul **Claus**
    - o rudă de gradul 1 cu cancer bilateral sau cancer sân + cancer de ovar
    - o rudă de gradul 1 cu cancer mamar diagnosticat înainte de 40 ani sau o rudă de gradul 1 bărbat cu cancer mamar diagnosticat la orice vârstă
    - două (sau mai multe) rude de gradul 1 cu cancer mamar diagnosticate sub 60 ani sau cancer de ovar la orice vârstă
    - 3 rude de gradul 1 sau gradul 2 cu cancer de sân sau ovar din aceeaşi rmură a familiei
    - familii cu 4 sau mai multe rude afectate de cancer mamar sau ovar de 3 generaţii şi una în viaţă afectată individual
- rudă de gradul 1 = mamă / soră / fiică
- rudă de gradul 2 = bunică / nepoată / mătuşă

Modelul Claus reflectă riscul genetic (nu este un sistem perfect).

Conform Societăţii Americane de Oncologie, factorii ce reprezintă riscul de transmitere genetică a cancerului mamar includ:

- familii cu peste 2 cazuri de cancer mamar şi unul sau mai multe cazuri de cancer ovarian diagnosticate la orice vârstă
- familii cu peste 3 cazuri de cancer de sân diagnosticate înainte de 50 de ani
- surori cu 2 din următoarele cancere diagnosticate înainte de 50 ani:
    - 2 cancere mamare
    - 2 cancere ovariene
    - cancer de sân şi cancer de ovar.

- *Sfatul genetic*
    - consecinţele psihologice în cazurile ce au risc crescut (implicaţii practice → informaţii)
    - recomandări raţionale (participare medicului de familie)
        - prevenţie → *screening*
        - diagnostic precoce
    - autoexaminarea (lunar, începând de la 20 ani) (are valoare mai ales prin scăderile mamografiei la această vârstă)
    - examen clinic anual sau de 2 ori / an după 25-35 ani (se discută valoarea examenului clinic în cazurile *high risk*)
    - testarea genetică se va face (Marea Britanie) dacă există o probabilitate de minim 20% a prezenţei unei mutaţii (Societatea Americană stipulează la minimum 10%)
    - criterii pentru suspectarea mutaţiilor
        - un singur caz de cancer de sân sub 40 ani

  - 2 cazuri la sub 40 ani sau 3 cazuri sub 50 ani
  - 4 cazuri sub 60 ani
  - peste 4 cazuri la orice vârstă
  - cancer de ovar şi cancer de sân la orice vârstă
  - cancer de sân sub 60 ani şi cancer de sân la bărbat
- un test negativ nu exclude prezenţa unei gene ce predispune la cancer mamar

Profilaxia chirurgicală

Mastectomia bilaterală profilactică (cazurile cu mare risc)

- controverse în ceea ce priveşte
  - semnificaţia psihosocială
  - chirurgia conservatoare
  - mastectomia profilactică rămâne o opţiune
    - tehnica :
    - mastectomia totală (şi reconstrucţie)
    - mastectomia subcutanată (excizează ţesutul mamar în cât mai mare măsură, păstrând pielea, PAM) (riscul se menţine prin parenchimul restant)

Chemoprevenţia

- **Tamoxifen** 20 mg/zi, 5 ani (controverse)
- **Raloxifen** (modulator selectiv de ER – SERM)
  - efecte antiestrogenice
    - → sân
    - → endometru
  - efecte estrogenice
    - → os
    - → metabolism lipidic
    - → coagulare
- **Inhibitori de aromatază**

Diagnostic clinic pozitiv

Realizat corect, examenul clinic rămâne un timp esenţial al diagnosticului.

Interogatoriul trebuie să analizeze următoarele elemente:

- factorii de risc: caracterele ciclului menstrual, căsătorie, antecedente obstetricale, antecedente familiale etc.;

- antecedente ginecologice: tratamente hormonale, tumori benigne, intervenții chirurgicale;
- motivele internării: descoperirea unei formațiuni la nivelul sânului este cel mai frecvent motiv de prezentare la consultație; alte motive: deformare cutanată sau mamelonară; scurgeri mamelonare; dureri; fenomene inflamatorii;
- evoluția leziunii în intervalul scurs până la examen.

Principiile exmenului clinic

Inspecția:

- poziție șezândă, brațe pe lângă corp, apoi ridicate, pe șolduri, apoi în decubit dorsal;
- anomalii cutanate (edem, retracții, inflamații, eroziuni).

Palparea:

- se execută bilateral (10-15% din cancere sunt bilaterale) și va interesa spațiul delimitat de: stern, marginea anterioară a marelui dorsal, claviculă, șanțul submamar, prelungirea axilară;
- mâna care palpează are degetele apropiate (mâna plată) și examinează fiecare cadran şi mamelonul (eventuale scurgeri);
- vor fi precizate următoarele caractere ale eventualei formațiuni (în mod obişnuit, nu pot fi decelate formaţiuni cu dimensiuni mai mici de 1 cm): sediul, consistența, dimensiunea maximă, limite, mobilitate (manevra Tillaux);
- eventuala dispariție a paralelismului pliurilor cutanate;
- cercetarea ariilor ganglionare: axilar, supraclavicular, mamar extern, subclavicular.

Rezultatele examenului clinic se încadrează în **clasificarea TNM** (UICC, 1997):

Tx – Tumora primară nu poate fi apreciată
T0 – Nu există evidențe ale tumorii primare
Tis – Carcinom *in situ*: carcinom intraductal, carcinom lobular *in situ* sau boala Paget a mamelonului fără tumoră palpabilă
T1 – Tumoră până la 2 cm în diametrul cel mai mare
T1a – 0,5 cm sau mai mică
T1b – mai mult de 0,5 cm dar nu mai mare de 1 cm în dimensiunea cea mai mare
T1c – mai mult de 1 cm dar nu mai mare de 2 cm în dimensiunea cea mai mare
T2 – Tumoră mai mare de 2 cm dar nu mai mult de 5 cm în dimensiunea cea mai mare

T3 – Tumoră mai mare de 5 cm în dimensiunea cea mai mare

T4 – Tumoră de orice mărime cu extensie directă la peretele toracic sau piele

T4a – extensie la peretele toracic

T4b – edem (inclusiv „coaja de portocală"), ulcerația pielii sânului sau noduli cutanați prezenți la acelaşi sân

T4c – ambele (T4a şi T4b)

T4d – carcinom inflamator (mastita carcinomatoasă)

În cazul tumorilor existente simultan la acelaşi sân, tumora cu gradul T cel mai înalt va fi utilizată pentru clasificare. Cancerul de sân simultan *bilateral* va trebui clasificat independent.

Clasificarea anatomo-patologică (pT) este similară clasificării clinice.

Ganglionii limfatici sunt clasificați după cum urmează:

Nx – Ganglionii limfaticii regionali nu pot fi apreciați (exereză anterioară, spre exemplu)

N0 – Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – Metastaze în unul sau mai mulți ganglioni axilari homolaterali mobili

N2 – Metastaze în ganglionii axilari homolaterali fixați între ei sau la alte structuri

N3 – Metastaze în ganglionii mamari interni homolaterali Clasificarea anatomo-patologică a ganglionilor limfatici regionali este următoarea:

pNx – Metastazele în ganglionii limfatici regionali nu apot fi apreciate

pN0 – Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

pN1 – Metastaze în unul sau mai mulți ganglioni axilari homolaterali mobili

pN1a – numai micrometastaze (nici una mai mare de 0,2 cm)

pN1b – metastaze în unul sau mai mulți ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm

pN1bi – metastaze în unul până la trei ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm şi mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1bii – metastaze în patru sau mai mulți ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm şi mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1biii – extensie tumorală în afara capsulei unui ganglion invadat, mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1biv – metastază ganglionară de 2 cm sau mai mult în dimensiunea cea mai mare pN2 – Metastază în ganglioni limfatici axilari homolaterali care sunt fixaţi între ei sau la alte structuri

pN3 – Metastază în unul sau mai mulţi ganglioni mamari interni homolaterali.

Metastazele la distanţă (M) sunt clasificate după cum urmează:

Mx – Prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi apreciată

M0 – Absenţa metastazelor la distanţă

M1 – Metastaze la distanţă prezente (inclusiv metastazele din unul sau mai mulţi ganglioni supraclaviculari homolaterali).

În stadiile descrise se citează ***mastita carcinomatoasă*** (T4d).

Această formă reprezintă **2-5%** din toate cancerele sânului şi se caracterizează prin:

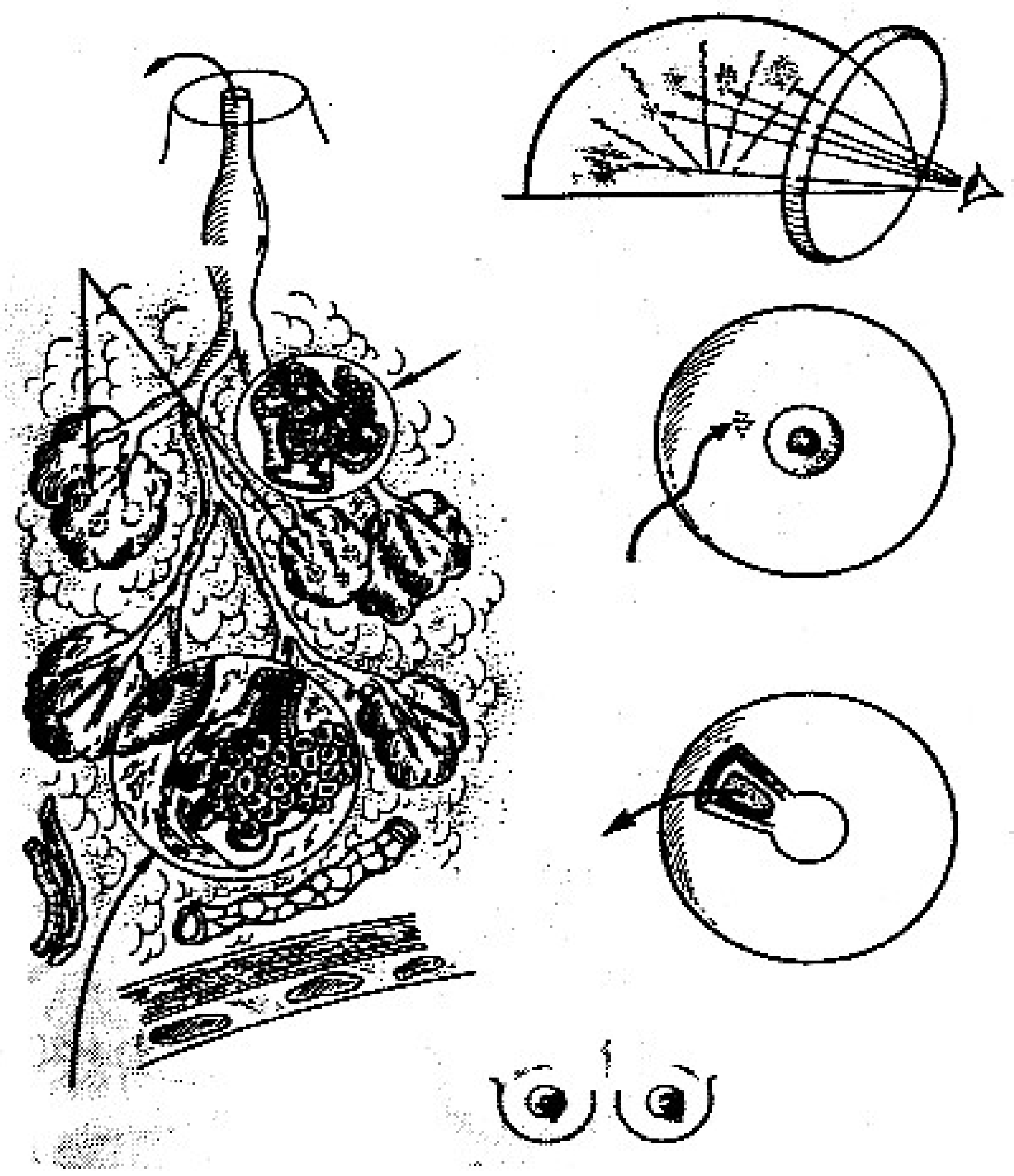
- definiţie esenţial clinică (sân mărit, tensionat, dureros, cald, eritematos, mamelon retractat, tumoră greu de identificat sau neidentificabilă);
- absenţa febrei şi leucocitozei;
- Pev 2 (semne inflamatorii prezente la o parte a sânului);
- Pev 1: dublarea volumului tumorii în 6 luni, fără alte semne (noţiune anamnestică);
- potenţial metastatic remarcabil (această formă este considerată o boală diseminată de la început);
- evoluţie fatală cvasiconstantă.

Examenul clinic, realizat cu atenţie şi competenţă, trebuie să ne furnizeze convingerea că orice tumoră mamară poate fi cancer, că investigaţiile trebuie continuate până la elucidarea naturii leziunii şi că nu se aplică nici un tip de terapie fără un diagnostic precis.

Screening (detectarea cancerului de sân înainte ca să fie palpabil, la femei asimptomatice) este o tehnică ce salvează vieţi putând determina 50-70% reduceri ale mortalităţii prin cancer de sân.

Este o metodă ce permite intervenţii conservatoare.

Celebrul program din New York (Health Insurance Plan) a demonstrat o reducere cu 1/3 a mortalităţii prin cancer de sân la femeile controlate prin examen fizic şi mamografie în cadrul screening-ului (1971).



Cancerul mamar: etapele diagnosticului

Metode de detectare

• **Examenul fizic**

• Autoexaminarea explică faptul că 60% din cancere sunt descoperite de femei dar că de regulă, decelarea se face tardiv.

Imagistica

- *Mamografia*
  - se sugerează controlul anual sub 50 ani
  - are limite (cunoscute) la femeile tinere: rezultate fals negative până la 38%, rezultatele fals pozitive sunt mai frecvente la femeile tinere
  - populaţia tânără având risc crescut trebuie să fie informată în legătură cu beneficiile şi riscurile *screening*-ului mamografic
- *Ultrasonografia* : metodă propusă pentru *screening* la femeile tinere cu risc crescut ; rolul ultrasonografiei ca metodă de *screening* rămâne discutabil ; se poate combina cu mamografia
- RMN : metoda este foarte costisitoare dar este superioară primelor două metode şi nu produce iradieri.

Examenul citologic. Materialul poate fi prelevat prin puncţie (când se suspectează o tumoră chistică) sau din scurgerea mamelonară.

Frotiurile pot prezenta aspecte diverse: în galacto-foritele ectaziante frotiul este „sărac", cu numeroase hematii, rare polinucleare, foarte rare celule spumoase; în mastoze, apar celule spumoase caracteristice iar în papiloamele intraca-naliculare există celule epiteliale, izolate sau asociate, uneori greu de etichetat. Frotiul negativ trebuie repetat.

Examenul extemporaneu. Este foarte util în cazurile în care diagnosticul nu este cert în urma utilizării altor metode sau când posibilitățile de investigație nu sunt suficiente.

Această metodă furnizează informația majoră în legătură cu decizia chirurgicală imediată. Piesa excizată (tumoră şi țesut peritumoral) este secționată cu un microtom special şi secțiunile colorate cu hematoxilină-eozină.

Interpretarea acestor secțiuni la gheață trebuie făcută de un anatomopatolog experimentat căruia îi sunt necesare şi datele clinice adecvate. În majoritatea cazurilor diferențierea între natura benignă sau malignă a leziunilor se realizează rapid. Într-un număr redus de situații sunt necesare secțiuni la parafină. Biopsia excizională poate fi dirijată mamografic prin repere metalice sau prin injectarea de coloranți.

O serie de investigații utilizate în ultima perioadă furnizează rezultate care au valoare prognostică:

1. activitatea proliferativă (markerii proliferării);
2. catepsina D;
3. oncogenele celulare;
4. genele supresoare;
5. receptori.

Diagnostic diferențial (alte forme de patologie mamară)

1. Hiperkeratoza mamelonului.

2. Eczema mamelonului.

3. Boala Fox-Fordyce (dilatația chistică a glandelor sudoripare), afecțiune pruriginoasă cu recrudescență menstruală.

4. Ectazia ductală (dilatație şi retenție în canalele regiunii periareolare şi elemente inflamatorii). Sinonime: mastita cu plasmocite, comedomastita, mastita obliterantă. Elemente de însoțire: 80% tumoră retroareolară, 30% retracție mamelonară, 25% scurgere mamelonară. Argumente pentru benignitate: evoluția îndelungată şi episoadele inflamatorii cu regresie spontană. Diagnosticul se realizează prin examen extemporaneu iar tratamentul este chirurgical.

5. Abcese periareolare recidivante.

6. Adenomul (papilomul) mamelonar caracterizat prin eritem şi eroziune asemănătoare bolii Paget (la debut), apoi aspect de granulom. Tratamentul este chirurgical.

7. Papilomul intraductal se manifestă în 80% din cazuri prin scurgeri mamelonare, în 20% din cazuri prin tumoră retroareolară, greu de identificat. Tratamentul constă în exereză.

8. Scurgerile mamelonare (exclusiv galactoreea) pot fi: apoase, seroase, purulente, serosanguinolente, sanguinolente. În 85% din cazuri etiologia este benignă. Diagnosticul se realizează prin palpare, examen citologic, mamografie. Tratamentul constă în rezecţie şi examen anatomopatologic, care poate evidenţia unul din următoarele aspecte: distrofii chistice benigne, papilom intraductal, infecţie galactoforică, leziune malignă.

9. Fibroadenomul are următoarele caracteristici: formaţiune dură, prezentă mai ales la tinere, bine delimitată, indoloră, mobilă; tratamentul constă în extirpare chirurgicală.

10. Distrofiile chistice (mastoze fibro-chistice) constituie cel mai frecvent aspect al patologiei benigne. Pot fi macro sau micropolichistice şi se formează prin dilatarea şi scleroza canalelor galactofore (pot exista şi hiperplazii epiteliale în zonele terminale ale arborelui galactoforic). Originea, probabil, endocrină poate fi argumentată prin frecventa asociere cu distrofiile ovariene, hemoragiile disfuncţionale, fibroamele uterine.

Caracteristici clinice: teren distonic, pauciparitate, bilateralitate, formaţiuni chistice sau diseminări chistice în toată glanda. Aceste formaţiuni pot fi puncţionate, produsul recoltat fiind examinat citologic.

Tratamentul constă în administrare de sedative, progestative (între zilele 16-25 sau între 5-25, realizând şi contracepţia), Parlodel 5 mg/zi, 3 luni, Danazol, 200-400 mg/zi, 3-6 luni, Tamoxifen, 10 mg/zi; rezecţia chirurgicală se practică în special la cazurile la care apar condensări în masa distrofică; examinările ulterioare (leziune distrofică confirmată) se vor face clinic, la 1 an şi mamografic, la 2 ani.

11. Boala Paget (a sânului) se manifestă, în prima fază, prin coloraţie roşie a mamelonului, apoi ca o eroziune acoperită de cruste ce ocupă tot mamelonul, senzaţie de arsură, eventuala prezenţă a tumorii subiacente. Pentru diagnostic se folosesc frotiurile şi biopsia.

12. Tumora filodă poate apărea la orice vârstă, este voluminoasă, multilobulată, cu proliferări conjunctive abundente, edem, necroză ischemică. Consistenţa poate fi dură sau inegală, fără aderenţe la piele sau adenopatii. Tumorile filode pot fi bilaterale. Tratamentul este chirurgical; exereza trebuie să fie completă pentru că există posibilitatea recidivei.

13. Chistul solitar are evoluţie rapidă, dureroasă, frecvent în relaţie cu menstruaţia. Consistenţa poate fi elastică până la dură, prin puncţie putându-se extrage lichid verzui sau maroniu. Mamografia este necesară pentru a elimina posibilitatea unei leziuni asociate.

14. Tbc mamară se poate manifesta sub formă de abces rece, schir sau galactoforită.

15. Citosteatonecroza se manifestă sub forma unei tumori proeminente, dură, imprecis delimitată, aderentă la piele.

Anatomie patologică

Leziunea „in situ" poate evolua către invaziv. Există două categorii histologice diferite: forma ductală și forma lobulară. **Carcinomul ductal *in situ*** se poate **asocia unor formațiuni, bolii Paget sau scurgerilor mamelonare.** În 15-30% din cazuri pot fi decelate (mamografic) **microcalcificări** grupate. Tratamentul este chirurgical și poate avea următoarele variante: excizia simplă, excizie și radioterapie, mastectomia simplă.

Carcinomul lobular *in situ* este detectat mai ales în premenopauză, în țesuturi excizate din alte motive (chisturi, fibroadenoame).

Nu prezintă anomalii radiologice specifice. Tratamentul constă în: mastectomia simplă asociată cu radioterapia, tumorectomia cu radioterapie și observarea ulterioară atentă.

Adenocarcinomul intragalactoforic (carcinomul intraductal) reprezintă transformarea malignă a celulelor cuboidale ce tapetează canalele. În 80% din cazuri sunt carcinoame diferențiate.

Adenocarcinomul lobular se dezvoltă la nivelul unită-ților secretorii și reprezintă, împreună cu cel ductal, cele mai frecvente forme anatomopatologice ale cancerului glandei mamare.

Forme rare ale cancerului mamar: adenocarcinom medular, cribriform, tubular, comedocarcinom infiltrant. Factorii de prognostic în legătură cu tumora sunt: mărimea, topografia (cadranele interne și/sau central au prognostic mai grav datorită invaziei ganglionilor mamari interni), multicentricitatea (justificare pentru exerezele radicale), interesarea mamelonului.

Tratament

În funcție de caracteristicile cazurilor, în terapia cancerului glandei mamare sunt utilizate următoarele forme de tratament: chirurgical, radioterapia, chimioterapia, terapia hormonală.

Tratamentul chirurgical

William S. Halsted, profesor de chirurgie la Johns Hopkins Medical School din Baltimore, este creditat cu perfecționarea mastectomiei radicale, operație pe care a practicat-o pentru prima dată în 1882.

Primii 75 ani ai secolului XX au fost dominaţi de operaţia Halsted. Apoi, au apărut elemente care au pus în discuţie supremaţia mastectomiei radicale:

- mai buna cunoaştere a istoriei naturale a bolii şi consecinţele practice derivate (metastazare precoce, terapie sistemică, intervenţii chirurgicale mai restrânse);
- dezvoltarea posibilităţilor realizării unui diagnostic precoce prin controale periodice active, mamografie, autoexaminare;
- realizarea unor statistici mari care a condus la concluzia că mastectomia radicală modificată şi operaţiile restrânse, completate cu alte forme de terapie, au rezultate comparabile.

Aprecierea indicaţiei tratamentului chirurgical obligă la efectuarea unei anamneze complete, a examenului fizic şi încadrării în stadializarea clinică. Vor fi notate cu atenţie semnele ce constituie contraindicaţii ale chirurgiei: edem extins dincolo de limitele sânului, semne inflamatorii, tumori parasternale, metastaze supraclaviculare, edem al braţului, ulceraţii ale pielii, fixarea tumorii la peretele toracic, adenopatii axilare fixe.

Mastectomia radicală Halsted rămâne un procedeu folosit foarte rar. Exemple de indicaţii:

- tumori mari care interesează marele pectoral;
- adenopatii axilare voluminoase sau adenopatii interpectorale;
- tumori diagnosticate la persoane în vârstă.

Marile avantaje ale mastectomiei radicale constau în expunere optimă pentru disecţia axilară şi posibilitatea ridicării în bloc a ţesutului ganglionar interpectoral.

Mastectomia radicală modificată este tipul de intervenţie ce combină, în diferite variante, mastectomia totală cu disecţia axilară păstrând marele pectoral. Este indicată în procesele neaderente la acest muşchi. În deceniul 8, mastectomia radicală modificată devine procedeul standard pentru tratamentul radical al cancerului de sân.

Mastectomia simplă (totală) ridică ţesutul mamar în întregime, împreună cu fascia marelui pectoral. Muşchii pectorali sunt păstraţi.

Nu se face disecţie axilară. Indicaţiile acestui tip de intervenţie sunt: carcinomul in situ, aşa numita mastectomie profilactică (sânul controlateral), recurenţele după operaţiile tip mastectomie parţială şi disecţie axilară, tumori mari, cu metastaze, ca procedeu paliativ pentru ameliorarea controlului local.

Mastectomiile parţiale grupează procedeele în care se extirpă porţiuni de ţesut care conţin tumora. Obiectivul principal este cosmetic, bineînţeles, cu excizie completă a procesului malign. De regulă, se completează cu disecţie axilară şi radioterapie. Intervenţiile cosmetice sunt indicate în tumorile cu volum redus, periferice, fără adenopatie clinic decelabilă, la femei ce doresc să-şi păstreze sânul.

Unul dintre principiile de bază ale tratamentului chirurgical este, fără discuţie, realizarea **disecţiei axilare** şi limfadenectomiei. Starea ganglionilor axilari rămâne cel mai important factor de prognostic.

Între complicaţiile precoce ale chirurgiei sânului sunt citate infecţia, necroza tegumentelor, seroamele. Edemul braţului poate apărea ca o complicaţie tardivă.

Radioterapia

Carcinomul sânului este moderat sensibil la acţiunea radiaţiilor ionizante. Pentru distrugerea tumorală sunt necesare doze importante.

Factorul limitativ în administrarea acestor doze este toleranţa normală a ţesuturilor (sensibilităţile tumorii şi ţesutului tumoral sunt foarte apropiate). Acesta este unul dintre motivele de bază pentru care chirurgia este folosită ca tratament primar.

În cancerul glandei mamare iradierea trebuie făcută asupra sânului şi ariilor ganglionare regionale, protejând pe cât posibil ţesuturile normale.

De câte ori este posibil, chirurgia va fi folosită pentru a ridica tumora în scopul facilitării eficienţei iradierii.

În terapia curativă a carcinomului mamar local avansat se administrează doze de ordinul a 60-70 Gy, în 7-8 săptămâni, la sân şi 50-60 Gy în 5-6 săptămâni, la ganglionii limfatici. În terapia cancerului de sân puţin avansat, după excizia tumorii, dozele necesare sunt ceva mai reduse.

În radioterapia sânului se folosesc: terapia fotonică cu megavoltaj, terapia cu electroni de mare voltaj şi iradierea interstiţială. Implantul interstiţial administrează radiaţia concentrat, cu doze mari în tumoră, protejând structurile normale din vecinătate.

Chirurgia conservatoare combinată cu radioterapia radicală constituie o metodă ce a câştigat teren în ultimii ani.

Logica administrării radiaţiei adjuvante se bazează pe eficienţa iradierii în distrugerea leziunilor oculte prezente în câmpul operator şi în drenajul limfatic regional. Iradierea acestor arii oferă un control local şi regional ameliorat.

Radioterapia preoperatorie se aplică sânului tumoral şi ariilor ganglionare. Postoperator, radioterapia se adresează, în mod obişnuit ariilor ganglionare şi mai rar peretelui toracic.

Chimioterapia

Tratamentul citostatic este indicat formelor de boală cu metastaze la distanţă cât şi stadiilor precoce, operabile, permiţând restrângerea intervenţiilor mutilante şi ameliorarea supravieţuirii.

Polichimioterapia

Compararea eficienţei monochimioterapiei cu cea a polichimioterapiei a demonstrat o rată de răspuns de aproximativ două ori mai mare în favoarea administrării combinaţiilor de droguri. Indiferent de regimurile folosite, rezultatele sunt asemănătoare, fiind dificil a realiza diferenţieri în favoarea unui regim sau a altuia.

Chimioterapia de linia I

Chimioterapia cancerului mamar utilizează două regimuri diferite: fără antracicline (variante ale **regimului clasic Cooper**) şi cu antracicline. Regimul **CMF** reprezintă o variantă simplificată a regimului Cooper. **Ciclofosfamida** se administrează în intervalul zilelor 1 până la 14, per os, 100 mg/m2; **Methotrexatul** în zilele 1 şi 8, i.v., 30 - 40 mg/m2 ; **5-Fluorouracilul** în zilele 1 şi 8, i.v., 400 - 600 mg/m2. În intervalul zilelor de la 15 la 28 nu se face tratament. Acesta se repetă în ziua 28-a. Se afirmă că Prednisonul, asociat regimului CMF, ar contribui la creşterea eficienţei prin efecte directe antitumorale şi prin scăderea efectelor secundare.

Regimurile **ce conţin antracicline** ar avea o rată de răspuns ceva mai mare. Exemplificăm două asemenea regimuri: Adriamicina (40 mg/m2, i.v., ziua 1) şi Ciclofosfamida (200 mg/m2, per os, din ziua a 3-a până în ziua a 6-a); se repetă la 21 de zile; Ciclofosfamida (100 mg/m2, per os, în zilele 1 până 14), Adriamicina (25 mg/m2 i.v., în zilele 1 şi 8), 5-Fluorouracil (500 mg/m2 i.v., în zilele 1 şi 8); fără tratament în zilele 15 până la 28; se repetă la 28 de zile.

Chimioterapia de linia a II-a

Combinaţiile de linia a II-a sunt utilizate atunci când regimurile considerate de linia I sunt ineficiente, sub tratament observându-se lipsa răspunsului sau progresia tumorală. Exemplu de regim de linia a II-a: **Vinblastina** (45 mg/m2, i.v., ziua 1) **Adriamicina** (45 mg/m2, i.v., ziua 1) **Thiotepa** (12 mg/m2, i.v., ziua 1) Halotestin (hormon androgen, 10 mg/zi, per os, continuu); regimul se repetă la 21 zile.

În ultima periodă au fost introduse **noi medicamente** citostatice în combinaţiile de linia a II-a. Un exemplu îl constituie **Taxolul,** alcaloid vegetal, acționând ca și alcaloizii extrași din Vinca, dar, marcat de o toxicitate hematologică ridicată. Este util în cancerul metastatic.

Efectele secundare pot fi contracarate prin asocierea factorilor de creștere hematopoietici.

Toxicitatea chimioterapiei

Regimurile citostatice sunt grevate de o puternică toxicitate secundară. Depresia medulară, leucopenia, neutropenia reprezintă principalii factori limitativi în administrarea dozelor planificate.

Leucopenia și trombocitopenia severe se înregistrează la mai puțin din 10% din cazuri fără diferențe semnificative între premenopauză și postmenopauză sau între formele precoce sau avansate ale bolii.

Toxicitatea digestivă apare la cca. 25% din cazuri, iar alopecia la aproximativ jumătate din cazuri.

Cardiomiopatia reprezintă riscul major în regimurile cu Adriamicină care depășesc doza de 550-600 mg/m^2. Din acest punct de vedere, cardiotoxicitatea Epirubicinei este mai redusă. În situațiile în care chimioterapia este asociată cu Tamoxifenul pot surveni episoade tromboflebitice.

Durata optimă a chimioterapiei

Regimul CMF reprezintă combinația preferată în chimioterapia adjuvantă. În unele situații, inițierea tratamentului se poate face cu regimuri ce conțin antracicline și continuată cu regimul CMF.

Durata optimă a chimioterapiei adjuvante nu este bine definită.

Se pare că beneficiul terapeutic este asemănător la pacientele tratate cu **6 cicluri** comparativ cu cele tratate cu 12 cicluri. În prezent, se preferă regimuri de durată mai scurtă, considerîndu-se că se previne instalarea chimiorezistenței. La persoanele cu un număr mai mare de 3 ganglioni pozitivi se recomandă un număr mai mare de cicluri chimioterapeutice.

Hormonoterapia

Dezvoltarea cancerului glandei mamare este influențată de o serie de hormoni și factori de creștere. Fiecare formă de terapie endocrină influențează, în manieră proprie, acest proces. O mai bună înțelegere a acestor mecanisme poate conduce la ameliorarea acestei forme de tratament.

Ovariectomia bilaterală, executată în cazurile aflate în premenopauză, realizată chirurgical sau radiologic, reprezintă cea mai veche modalitate de tratament endocrin. Hormonoterapia realizată prin mijloace farmacologice dispune de mai multe categorii de substanțe.

Antiestrogenii acţionează prin blocarea efectelor estrogenilor endogeni, acţiune ce are drept substrat legarea competitivă la nivelul receptorilor. Indicaţia principală a acestei terapii o constituie cazurile diagnosticate în postmenopauză, estogen-receptor pozitive şi cu invazie ganglionară. Se consideră că şi cazurile din premenopauză (cu receptori prezenţi) ar beneficia de acest tratament. Tamoxifenul este considerat cel mai important agent al terapiei endocrine. Alegerea sa, în balanţă cu ovariectomia, în premenopauză, rămâne discutabilă (ovariectomia realizează o inhibiţie estrogenică completă). Doza obişnuită este de 20 până la 40 mg/zi, în administrare continuă, 5 ani.

Efectele secundare sunt reduse (greţuri, valuri de căldură, mai rar fenomene tromboembolice, cerebrale, oculare, osteoporoză).

Trioxifenul, Toremifenul sunt antiestrogeni introduşi recent în terapia endocrină a cancerului de sân.

Progestativele de sinteză manifestă acţiuni anti-proliferative şi antiestrogenice, realizate prin stimularea conversiei E2 în E1, diminuarea numărului estrogen-receptorilor, diminuarea secreţiei hipofizare de ACTH şi reducerea precursorilor androgenici. Se consideră că au eficienţa mai mare în formele avansate ale bolii. Cele mai frecvent utilizate sunt Medroxprogesteron acetat (până la 500 mg/zi) şi Megestrol (160 mg/zi). Au fost propuse doze mai mari fără a se observa diferenţe în ce priveşte rezultatele.

O altă formă a hormonoterapiei este cea care include **inhibitorii aromatazei.** Aromataza este enzima ce realizează conversia androstendionului în estronă, reacţie în care participă NADPH şi citocromul specific P450. În premenopauză, sediul cel mai important al acţiunii aromatazei este ovarul. În postmenopauză, sinteza estrogenilor este influenţată de aromataza extraglandulară (ţesut adipos, ficat, muşchi).

Aromataza se găseşte şi la nivelul tumorii.

Unul dintre cei mai frecvenţi agenţi utilizaţi este Aminoglutetimid (Orimeten), preparat ce realizează o „adrenalectomie medicală".

Rezultatele acestei terapii sunt comparabile cu cele obţinute prin administrarea progestativelor.

În terapia endocrină a cancerului glandei mamare au fost propuse şi alte modalităţi:

– **analogi ai GnRH** (Buserelin, Goserelin, Leuprolid), preparate ce suprimă secreţiile de LH şi FSH, realizând o „castrare medicală";

– **combinarea analogilor GnRH** cu antiestrogenii;

– **analogi ai Bromcriptinei şi Somatostatinei,** substanţe ce acţionează prin inhibarea prolactinei şi hormonului de creştere.

Alegerea diferitelor forme de tratament endocrin se face în funcţie de uşurinţa administrării, efecte secundare, cost. Se folosesc combinaţii de tratamente endocrine sau de tratamente endocrine cu chimioterapie (agenții endocrini influențează chimiosensibilitatea tumorii).

Prognostic

Factorii de prognostic pot fi grupați în: clinici, histologici şi biologici.

- În clasa **factorilor clinici** sunt incluse criteriile:
  - vârsta şi statusul hormonal;
  - volumul tumoral, stadiul;
  - starea ganglionilor;
  - extensia la țesuturile peritumorale;
  - prezența edemului sau semnelor inflamatorii.

- **Factorii histologici** grupează:
  - gradul histologic;
  - prezența emboliilor limfatice;
  - existența focarelor de necroză intratumorală.
- Grupul **factorilor biologici** cuprinde:
  - activitatea proliferativă (markerii proliferării);
  - oncogenele celulare;
  - genele supresoare;
  - starea receptorilor;
  - prezența proteazelor;
  - angiogeneza.

Analizele multifactoriale au permis selecționarea parametrilor considerați a fi **cei mai semnificativi:**

- volumul tumoral;
- invazia ganglionară;
- gradul histologic;
- prezența invaziei vasculo-limfatice;
- proliferarea celulelor tumorale;
- starea receptorilor.

În practică, ansamblul acestor parametri trebuie să permită stabilirea unui prognostic precis pentru fiecare caz şi să orienteze cea mai bună variantă de tratament.

Deoarece unii dintre factorii enumerați au fost explicați pe parcursul acestui capitol, în continuare se vor face scurte referiri la alte categorii de elemente cu semnificație prognostică.

Rata creşterii tumorale este determinată de diferența între numărul celulelor în proliferare şi cel al celulelor moarte. Proliferarea celulară tumorală intensă are, evident, o semnificație nefavorabilă.

Cea mai utilizată metodă pentru determinarea proliferării tumorale este citometria în flux. Prin aceasta se determină:

- conţinutul în ADN al nucleului (ploidia);
- fracţiunea fazei S (sintetică, a ciclului de creştere).

Capacitatea proliferativă poate fi apreciată prin cercetarea procentului de celule aflate în faza S. Acest element este considerat a fi mai fiabil decât ploidia.

Faza S scăzută se corelează cu supravieţuirile de durată crescută.

Această relaţie este evidentă în cazurile cu ganglioni negativi.

Sunt folosiţi şi alţi markeri ai proliferării:

- proteina nucleară Ki67;
- antigenul nuclear al celulelor în proliferare;
- ciclina D1.

Proteina nucleară Ki67 este prezentă în toate fazele ciclului celular cu excepţia fazei G0. Conţinutul mare al acestei proteine este asociat unui prognostic nefavorabil.

Ciclina D1 este o proteină ce are un rol important în reglarea progresiei celulare în cursul fazei G1. Nivelele ciclinei D1 sunt dependente de prezenţa E şi ER, dar se poate activa şi fără prezenţa lor.

Ciclina D1 este supraexprimată în tumorile cu prognostic rezervat.

Apoptoza (moartea celulară) este un proces natural diferit de necroza celulară şi deţine rolul reglării numărului de celule şi al eliminării celulelor bolnave.

Fenomenul apoptozei este indus de gena bcl2.

Creşterea acestei gene determină blocarea apoptozei. Expresia genei bcl2 este stimulată de E.

Există preparate (exemplu: antiestrogenul pur ZM) care induc apoptoza prin reducerea expresiei genei bcl2.

O serie de agenţi anticarcinomatoşi îşi realizează acţiunea citotoxică prin inducerea apoptozei. CHT neoadjuvantă induce apoptoza dar aceasta este o acţiune variabilă.

Contrar opiniilor mai vechi, cancerul mamar cu ER pozitivi şi ganglioni negativi reprezintă un grup heterogen de cazuri în care prognosticul nu este invariabil favorabil.

Selecţia necesară diferenţierii riscului în grupul cazurilor cu ganglioni negativi poate fi realizată cu ajutorul fracţiunii fazei S.

Desigur, această selecţie are implicaţii terapeutice.